

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В. Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Гайгольник Денис Валерьевич

**ИЗМЕНЕНИЯ КИСЛОРОДНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С
НЕКРОТИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ
ПАНКРЕАТОГЕННОГО СЕПСИСА**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Грицан Галина Викторовна

Красноярск – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА В ПРОЦЕССЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕКРОТИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ ОСЛОЖНЕННЫХ СЕПСИСОМ. ...	12
1.1 Эпидемиология острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с некротическим панкреатитом.	12
1.2 Основные этиопатогенетические факторы и клиническая картина некротического панкреатита.	13
1.2.1 Основные этиопатогенетические аспекты развития острого респираторного дистресс-синдрома при некротическом панкреатите.	16
1.3 Принципы интенсивной терапии некротического панкреатита.	18
1.3.1 Обоснование принципов коррекции нарушений газообмена у пациентов с некротическим панкреатитом.	22
1.4 Оценка состояния доставки и потребления кислорода.	25
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ В РАБОТЕ.	30
2.1 Характеристика больных.	30
2.2 Методики диагностики и терапии используемые в исследовании.	34
2.3 Методы статистической обработки материала.	39
ГЛАВА 3 ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ БИОМЕХАНИКИ ДЫХАНИЯ И ГАЗООБМЕНА В ПРОЦЕССЕ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКРОТИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ.	40
ГЛАВА 4 ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ДОСТАВКИ И ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКРОТИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ И ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ.	61

4.1 Оценка результатов интенсивной терапии и факторы риска неблагоприятного исхода больных при панкреатогенном сепсисе.	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	82
ВЫВОДЫ.	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	101
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Несмотря на большое количество исследований и совершенствование медицинских технологий возникновение острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при различных заболеваниях и состояниях остается сложной клинической проблемой, как для медицины в целом, так и для анестезиологии-реаниматологии в частности. Так, по данным литературы, в большинстве стран Европы на 100 000 населения в год регистрируют в среднем от 13 до 30 случаев развития ОРДС, в США от 45 до 75 случаев, в России от 15 000 до 25 000 случаев в год [76]. При этом летальность при развитии ОРДС остается очень высокой, в зависимости от степени тяжести повреждения легких, она варьирует от 22 % до 74 % [80; 96; 128; 177]. Известно, что при некротическом панкреатите легкие выступают первой и главной «мишенью» большинства факторов тканевого повреждения, что в последующем приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома [174; 192; 216; 240; 260].

В комплексе интенсивного лечения ОРДС одно из ведущих мест занимает респираторная поддержка, как незаменимый метод временного протезирования функции внешнего дыхания [24; 28; 159; 197]. В тоже время, следует констатировать, что, несмотря на большое количество исследований, посвященных проведению искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при ОРДС различного генеза, отсутствуют работы, посвященные анализу проведения респираторной поддержки при ОРДС у пациентов с некротическим панкреатитом. В частности, не изучена сравнительная оценка параметров ИВЛ, биомеханики дыхания и газообмена у пациентов с некротическим панкреатитом, осложненным острым респираторным дистресс-синдромом, как в зависимости от тяжести сепсиса, так и исхода заболевания.

Ведущим патогенетическим механизмом синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) при сепсисе является гипоксия тканей, развитие которой обусловлено, как нарушениями кислородно-транспортных систем, так и

процессов утилизации кислорода тканями [216; 237].

Известно, что в ответ на снижение кислородной емкости крови возникает рефлекторное увеличение напряжения функции систем ответственных за транспорт кислорода, проявляющееся развитием гипердинамического типа центральной гемодинамики и централизации кровообращения. Прогрессирование явлений гипоксии приводит к усугублению СПОН [44; 85; 101; 175]. Поэтому, основная цель терапии – оптимизация доставки кислорода в условиях его повышенного потребления, характерного для сепсиса и септического шока, которая невозможна без оценки его (кислорода) доставки и потребления.

Следует констатировать, что необходимо продолжить поиск факторов риска летального исхода при септическом ОРДС у пациентов с некротическим панкреатитом, связанных, как с биомеханикой дыхания, кислородным статусом, так и тяжестью пациентов, выраженностью проявлений СПОН, частотой и характером осложнений.

Во многих клиниках мира и России используют рекомендательный протокол интенсивного лечения сепсиса, составленный с позиции доказательной медицины (SSC 2008, 2012, 2016 г.), что в сочетании с классификацией ACCP/SCCM позволяет стандартизировать проводимое лечение, а также предоставляет возможность адекватно оценить результаты интенсивной терапии, в том числе при некротическом панкреатите, осложненным септическим ОРДС.

Все вышесказанное и определяет актуальность настоящего исследования.

Степень разработанности темы диссертации

Имеется достаточно большое количество исследований, посвященных респираторной поддержке при ОРДС септического генеза. Отличие данного исследования заключается в изучении изменений биомеханики дыхания, кислородного статуса, выраженности проявлений ОРДС, как в зависимости от тяжести сепсиса, так и исхода заболевания (благоприятный и неблагоприятный). Такой подход позволил предложить методику респираторной поддержки у пациентов с некротическим панкреатитом, позволяющую предотвращать

расстройства газообмена до критического уровня, а также определить факторы риска неблагоприятного исхода, связанные с тяжестью состояния и кислородным статусом.

Цель исследования

Научно обосновать и разработать комплексный метод предотвращения и интенсивной терапии нарушений кислородного статуса при некротическом панкреатите.

Задачи исследования:

1. Сравнить в динамике параметры вентиляции, механических свойств легких и газообмена в процессе респираторной поддержки у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом интенсивной терапии некротического панкреатита.
2. Оценить и сравнить состояние доставки и потребления кислорода при сепсисе и септическом шоке у пациентов с некротическим панкреатитом и острым респираторным дистресс-синдромом.
3. Определить прогностическую значимость шкал APACHE II, LIS, SOFA при некротическом панкреатите.
4. На основании полученных результатов предложить методику поддержки газообмена при остром респираторном дистресс-синдроме у пациентов с некротическим панкреатитом и сепсисом.
5. Оценить результаты интенсивной терапии и провести поиск факторов риска летального исхода, связанных с тяжестью состояния и изменениями кислородного статуса при панкреатогенном сепсисе.

Научная новизна

Определено, что для оптимизации методики респираторной поддержки при ОРДС у пациентов с панкреатогенным сепсисом учет изменений биомеханики дыхания, газообмена, выраженности повреждения легких является необходимым

условием.

Доказано, что индивидуальный подход к выбору параметров ИВЛ, независимо от тяжести ОРДС, сепсиса и исхода заболевания (благоприятный или неблагоприятный), позволяет предотвратить достижение критических уровней расстройств биомеханики дыхания и газообмена.

Установлено, что при сепсисе с благоприятным исходом, положительные изменения кислородного статуса прямо зависят от уровня V_t , PIP, PEEP.

Выявлены особенности динамики артериовенозной разницы по кислороду, доставки (DO_2), потребления (VO_2) кислорода и экстракции кислорода тканями (O_2ER) при ОРДС, в зависимости от тяжести сепсиса и исхода (благоприятный и неблагоприятный) заболевания у пациентов с некротическим панкреатитом.

При сепсисе с благоприятным исходом, в отличие от неблагоприятного, установлена прямая зависимость между положительными изменениями кислородного статуса (PaO_2/FiO_2) и уровнями V_t , PIP, PEEP.

Доказано, что при неблагоприятном исходе, независимо от исходной тяжести сепсиса, величины доставки и потребления кислорода перед летальным исходом не достигают критических уровней ($DO_2 < 300$ мл/мин/м², $VO_2 < 100$ мл/мин/м²).

Определено, что основными факторами риска неблагоприятного (летального) исхода, связанными с изменениями биомеханики и газообмена при сепсисе и септическом шоке, являются повышение экстракции кислорода тканями (более 36 %), высокое потребление кислорода (более 200 мл/мин/м²), а также снижение артерио-венозной разницы по кислороду (< 5 мл/100 г крови), что свидетельствует о наличии сосудистых шунтов, несущих кровь в обход участков тканей с высоким метаболизмом.

Практическая значимость работы

Разработана и внедрена в клиническую практику методика респираторной поддержки при ОРДС у пациентов с некротическим панкреатитом, при сепсисе и септическом шоке, позволяющая не допустить снижение легочно-торакального

комплаинса до критического уровня (менее 20 мл/см вод. ст.), а также расстройств газообмена до уровня «запредельной» гипоксемии ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 75$ мм рт. ст.).

В повседневной клинической практике у пациентов с септическим шоком целесообразно обеспечивать доставку кислорода с адресными значениями (570 мл/мин/м^2 и более) и потребление кислорода (более 170 мл/мин).

Предложено у пациентов с некротическим панкреатитом, осложненным сепсисом и ОРДС, для определения прогноза неблагоприятного исхода ориентироваться на величины потребления кислорода, экстракции кислорода и показатели артерио-венозной разницы по кислороду, как предикторы летального исхода при сепсисе и септическом шоке.

При сепсисе и септическом шоке исходной оценкой тяжести по APACHE II – 25,5 баллов и более, SOFA – 10 баллов и более, LIS более 3,5 баллов риск летального исхода в течение первых 7 суток нахождения в ОАР составляет более 65 %. Проведенное исследование показало, что для прогноза достаточно оценки по шкалам SOFA и LIS.

Методология и методы диссертационного исследования

Основой методологии диссертационной работы стали данные проведенных в России и за рубежом исследований, а также отечественные рекомендации по лечению острого некротического панкреатита, сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома. Методами настоящего исследования были следующие: ИВЛ респираторами с графическим мониторингом Newport-E360 (США), Drager-Evita 2 (Германия), пульсоксиметрия, плетизмография, газовый анализ крови (газоанализатор ABL 700, Radiometr, Дания), измерение центрального венозного давления методом Вальдмана, показатели центральной гемодинамики определяли с помощью ЭхоКГ.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом вследствие некротического панкреатита концепция протективной искусственной вентиляции

легких не может быть выполнена в полном объеме в связи с выраженными расстройствами биомеханики дыхания и кислородного статуса.

2. У пациентов с септическим шоком, в сравнении с сепсисом, независимо от исхода заболевания имеют место различные уровни расстройств кислородного статуса.

3. Независимо от тяжести сепсиса управление кислородным статусом позволяет предотвратить снижение доставки и потребления кислорода до критических величин.

4. Показатели кислородного статуса являются не менее значимыми факторами риска, чем хирургические осложнения, как при сепсисе, так и при септическом шоке.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертации основывается на обследовании и лечении 94 пациентов с некротическим панкреатитом, осложненным острым респираторным дистресс-синдромом и сепсисом, о чем свидетельствуют записи в медицинских картах стационарных больных, представленные на проверку первичной документации. Оценка динамики показателей механических свойств легких, газообмена, доставки и потребления кислорода, длительность проведения респираторной поддержки, длительность нахождения в ОАР и показатели летальности, подтверждена статистическим анализом. Достоверность различий сравниваемых групп для количественных значений, в случае нормального распределения по критерию Шапиро-Вилкса, представлена в виде среднего (M) и стандартного отклонения (σ), при отсутствии нормального распределения – медианой и квартилями 25 % и 75 %. Статистическую обработку данных производили на PC-IBM с помощью пакета программ «Microsoft Office 2010» и IBM SPSS Statistics 19.

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на:

научно-практических конференциях Красноярской краевой клинической больницы (Красноярск, 2011; 2012; 2013); краевой научно-практической конференции анестезиологов и реаниматологов «Актуальные вопросы интенсивной терапии, анестезии» (Красноярск, 2011; 2012; 2013; 2014); заседании обществ анестезиологов и реаниматологов (Красноярск, 2010; 2011; 2012; 2013; 2014); 8-м съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (Москва, 2014); 10-м Байкальском конгрессе анестезиологов-реаниматологов (Иркутск, 2015).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные вопросы хирургии» ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, 2014).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, номер государственной регистрации 01201250368.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии и реаниматологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, в практической работе гнойно-септического центра КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 263 источниками, из которых 162 – зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 26 таблиц и 2 рисунков.

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, обработан и проанализирован лично автором. Автор принимал непосредственное участие в лечении всех анализируемых больных совместно с сотрудниками отделения анестезиологии-реанимации краевого гнойно-септического центра КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск).

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА В ПРОЦЕССЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕКРОТИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ ОСЛОЖНЕННЫХ СЕПСИСОМ

1.1 Эпидемиология острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с некротическим панкреатитом

Заболеваемость некротическим панкреатитом, несмотря на значительные успехи в диагностике и лечебной тактике, остается неизменно высокой. Так, по разным данным, этот показатель колеблется от 300 до 900 случаев на 1 млн человек в год [2; 5; 11; 16; 26; 30; 113; 105; 187; 191]. При этом у 20 % всех пациентов болезнь протекает в тяжелой форме, из которых 15 % – 25 % умрет [111].

Заболеваемость ОРДС варьирует в широких пределах, от 13 до 78,9 случаев на 100 тыс. населения. По данным Esteban A. et al. пациенты с ОРДС составляют примерно 5 % от всех госпитализированных пациентов, находящихся на ИВЛ [165]. При этом две трети больных имеют среднетяжелую или тяжелую степень тяжести [110]. Поражение легких развивается на скомпрометированных легких. По мнению Gajic et al. для его развития определены патологические состояния, являющиеся предрасполагающими, к ним отнесены шок, сепсис, пневмония, панкреатит, высокий риск травмы и оперативного вмешательства. При этом ОРДС развивается в среднем у 10 % больных из указанной группы риска [105]. Развитие тяжелого острого панкреатит-ассоциированного повреждения легких варьирует от 15 % до 55 % и его тяжесть также может быть различна от легкой гипоксемии до выраженной ОРДС [111]. Таким образом, присоединение к ОП ОРДС является значительной проблемой абдоминальной хирургии и интенсивной терапии и требует тщательного изучения.

1.2 Основные этиопатогенетические факторы и клиническая картина некротического панкреатита

Для септического процесса характерно развитие синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), ведущим патогенетическим механизмом которого является гипоксия тканей. Последняя обусловлена, как нарушениями со стороны кислородно-транспортных систем, так и процессов утилизации кислорода тканями [216; 237]. В ответ на снижение кислородной емкости крови возникает рефлекторное увеличение напряжения функции систем, ответственных за транспорт кислорода, проявляющееся развитием центральной гемодинамики, а также централизации кровообращения. Прогрессирование явлений гипоксии приводит к усугублению СПОН [44; 85; 101; 175]. Панкреатит-ассоциированный ОРДС, по литературным данным, также связан с действием панкреатических ферментов, в частности, с фосфолипазой A2, которая вызывает повреждение сурфактанта [254]. Также найдено, что концентрация фосфолипазы A2 у больных с острым панкреатитом коррелирует с развитием легочных осложнений [211] и со шкалой LIS [176].

Следует констатировать, что различные этиологические факторы приводят фактически к однотипному повреждению клеток железы [25; 46; 56; 153].

Освобождение активных ферментов поджелудочной железы в кровь стимулирует синтез провоспалительных цитокинов, таких, как интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерлейкин-8, в нейтрофилах, макрофагах и лимфоцитах. Высвобождение этих интерлейкинов, фактора активации тромбоцитов и фактора некроза опухоли (TNF α -) из макрофагов приводит к активации нуклеарного фактора $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$). В экспериментальных работах продолжается изучение роли NF- $\kappa\beta$ в патогенезе ОП [189; 256]. Воспалительный каскад, который приводит к развитию синдрома системной воспалительной реакции (SIRS), в ответ на повреждение поджелудочной железы, отмечается, как первая или ранняя фаза, которая обычно характеризует первые 14 суток после заболевания [51].

Вторая или поздняя стадия, которая начинается с 14 суток от начала

заболевания, характеризуется высокой степенью риска инфицирования и трансформации в сепсис с развитием СПОН [6; 30; 51]. Одним из наиболее ранних и распространенных осложнений острого панкреатита является острое повреждение легких, в развитии которого важную роль играет молекула межклеточной адгезии (ICAM-1), которая вызывает адгезию лейкоцитов и активацию каскада медиаторов воспаления, дисфункцию легочной микроциркуляции, что и приводит к формированию острого респираторного дистресс-синдрома [261].

Некроз поджелудочной железы и септические системные осложнения вызывают значительное увеличение летальности. Инфицирование происходит от 10 % до 50 % пациентов с панкреонекрозом и развивается в течение 2–3 недель после появления симптомов [50; 52; 113]. Летальность увеличивается на 5 % – 25 % у пациентов со стерильным некрозом, и на 15 % – 28 % при инфицировании. Инфицирование, как полагают, вызвано транслокацией кишечной флоры [121].

Известно, что выставление окончательного диагноза ОП на ранних стадиях заболевания представляет определенные сложности, что обусловлено размытостью клинической картины на начальных стадиях развития заболевания и риском развития тяжелых осложнений в ходе проведения интенсивной терапии [174].

Пиковые уровни ферментов, достигающие максимальных показателей в первые сутки, на фоне проводимой терапии снижаются в течение 3–4 суток. Период полураспада амилазы короче, чем липазы, поэтому диагностика с помощью липазы плазмы имеет большую чувствительность и специфичность, а также точность, чем амилаза. В 20 % случаев уровень сывороточной амилазы может быть в пределах нормы, поэтому необходим показатель уровня липазы, высокий уровень которой остается дольше, чем амилазы [147; 113].

Существует ряд более специфических маркеров при выявлении ОП, таких, как пептид активации трипсиногена (trypsino-gen-activationprotein) – аминокислотный пептид, образующийся при переходе трипсиногена в трипсин. Таким образом, пептид активации трипсиногена, по мнению ряда авторов, является лучшим и самым

ранним маркером острого панкреатита [196].

С-реактивный белок ($> 150 \text{ mg/dl}$) указывает на развитие тяжелого ОП и развитие некроза поджелудочной железы с чувствительностью и специфичностью 80 %. Однако, концентрация белка в сыворотке увеличивается не ранее, чем через 48–72 ч от начала болезни, что неприемлемо для экспресс-диагностики [5; 26; 42; 50].

Считается, что оптимальным маркером в прогнозировании тяжести острого панкреатита и риска развития инфицированного панкреонекроза является прокальцитониновый тест [251].

Существуют данные, что с целью оценки тяжести острого панкреатита, после выполнения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), можно использовать трипсиноген-2 сыворотки [32].

Известно, что тяжесть воспалительной реакции на повреждение поджелудочной железы и наличие СПОН, как правило, оценивается при помощи прогностических шкал, таких, как шкала Рансона, Глазго, SOFA, APACHE II [147; 262].

Контрастная компьютерная томография (КТ) считается стандартом для диагностики панкреонекроза – это наиболее часто используемый метод отображения для того, чтобы определить количество (пери) панкреатического некроза. Некроз может быть обнаружен КТ, как центральная или разбросанная область повышения контраста паренхимы поджелудочной железы (< 30 единиц Hounsfield) с полной точностью 90 % [239]. Однако, в течение первых 3–4 суток КТ может быть малоинформативна, в виду отсутствия четкой картины формирования некрозов. Если диагноз не вызывает сомнений и состояние больного остается крайне тяжелым, то целесообразно отложить проведение компьютерной томографии до 72-х часов от начала клинических проявлений, чтобы облегчить идентификацию некротизированных участков и облегчить объективную оценку состояния больного [169].

При постановке диагноза необходимо использовать индекс тяжести КТ, предложенный Бальтазаром. Недавние исследования показали, что у пациентов с

количеством КТ баллов более 5 в 8 раз выше показатели летальности. Более того, такие больные с вероятностью в 17 раз, имеют более длительный курс стационарного лечения и более, чем в 10 раз, потребуют чаще некрсеквестрэктомии, чем пациенты с баллами КТ < 5 [18; 19; 36; 136; 208; 232; 188; 204]. Динамическая оценка по данным КТ необходима пациентам с сохраняющейся органной недостаточностью при ухудшении состояния и развития клиники СПОН. Основные диагностические критерии: отек железы (увеличение размеров, участки неоднородной плотности), парапанкреатический выпот, области некроза (неравномерное наполнение контраста).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) должно быть выполнено всем пациентам при поступлении. Желчные камни могут диагностироваться с точностью до 70–90 %. Камни желчных протоков более трудно визуализируются, в этом случае требуется более агрессивная процедура: эндоскопический ультразвук (ЭндоУЗИ) или эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). В 30–40 % случаев диагностика при данном виде обследования бывает затруднена ввиду пареза и повышенного газообразования петель кишечника [137; 150; 151; 152; 236].

Таким образом, для своевременной диагностики ОП, наряду с клиническими признаками, необходимо осуществлять динамическую оценку аминокислот, С-реактивного белка, прокальцитонинового теста, трипсиногена-2; необходимо проводить контрастную КТ, рассчитывать индекс тяжести Бальтазара, проводить УЗИ-исследование, а также для оценки тяжести и прогноза необходимо использовать шкалы Рансон, Глазго, APACHEII, SAPSII.

1.2.1 Основные этиопатогенетические аспекты развития острого респираторного дистресс-синдрома при некротическом панкреатите

Известно, что одним из частых и тяжелых осложнений ОП, является ОРДС. Развитие его связано с клиникой эндотоксикоза на фоне повышенной проницаемости эндотелиального и эпителиального барьера, утечки

протеин-содержащего экссудата в альвеолярное пространство и интерстициальную ткань, что обуславливает нарушение оксигенации и обмена газами в легких [237]. Выраженность ССВР определяет степень тяжести ОРДС, течение заболевания, а также ее исход [110; 222].

По литературным данным, выраженность легочных осложнений может варьировать от легкой гипоксемии без клинических или рентгенологических изменений до развития ОРДС и составляет от 15 до 55 % [7; 40; 215].

Группой китайских исследователей отмечено развитие ОРДС на фоне тяжелой формы ОП в половине случаев (у 54 пациентов из 107). При этом была установлена взаимосвязь частоты развития ОРДС с некоторыми факторами, наиболее значимыми из которых оказались уровень альбумина, концентрация ионов кальция и выраженность ССВР [240].

Выделяют две стадии ОРДС. Начальная или экссудативная стадия длится несколько дней и связана с диффузным альвеолярным повреждением, поражением сосудов микроциркуляции, некрозом пневмоцитов I типа, выходом из клеток медиаторов воспаления и жидкости в интерстициальное пространство. Вслед за ней следует фибропролиферативная фаза во время которой отмечается гиперплазия пневмоцитов II типа, пролиферация фибробластов и восстановление легочной ткани. Участие в данном процессе принимают цитокины, хемокины, провоспалительные медиаторы и разнообразные клетки, которые регулируют миграцию и инфильтрацию интерстиция легочной паренхимы нейтрофилами, что приводит к ее повреждению [24; 200].

Развитие ОРДС, связанного с ОДП, обеспечивается множеством важных процессов, посредством активации протеаз полиморфноклеточных нейтрофилов, вызывающих дисфункцию эндотелиального барьера, приводящих к активации нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, вызывающих экспрессию молекул адгезии; этот процесс также регулируется фактором некроза опухоли (TNF α -) и хемоаттрактантным белком моноцитов с вовлечением тучных клеток, и в меньшей степени, вовлечением активированных лейкоцитов, что приводит к рекрутменту нейтрофилов, их адгезии и активации, тирозинкиназы, локальной

транскрипции ядерного фактора-В, экспрессии множества генов воспаления [49; 130; 237].

Также установлено, что модуляторы воспаления, такие как фактор некроза опухоли (TNF α -), интерлейкины-1, 6, 10, ростовой фактор, гранулоцит-макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор активации тромбоцитов, селективные молекулы адгезии, компонент комплемента С5, нейропептидная субстанция Р, хемокины, активные формы кислорода и соединения азота играют ключевую роль в развитии ОРДС [109; 124; 130]. Нейропептид субстанция-Р обладает провоспалительной активностью, действуя через нейрокинин-1, что приводит к повышению сосудистой проницаемости. Компонент комплемента С5а является провоспалительным хемоаттрактантом, вызывая повреждение легких через рецептор CD40, найденный на лимфоцитах, моноцитах и дендритах [124].

Немаловажная роль в аккумуляции полиморфноядерных лейкоцитов принадлежит молекулам внутриклеточной адгезии-1 (VCAM-1), что приводит к развитию ОРДС. Экспериментальные исследования показали, что блокирование VCAM-1 при ОП снижает выраженность повреждения легких. [60; 143; 125].

1.3 Принципы интенсивной терапии некротического панкреатита

Современные представления о тактике проведения ИТ у пациентов с тяжелыми формами панкреатита подробно описаны и представлены в виде рекомендаций. Одним из важных направлений терапии осложненных форм ОП, в том числе и некротизирующего, является поддержание адекватной перфузии тканей и органов в целях профилактики системных осложнений, вызванных травмой ПЖ [1; 3; 39; 113; 128; 144; 151; 256]. Инфузионную терапию рекомендовано проводить кристаллоидными растворами с ограничением коллоидных растворов до достижения целевых показателей: ЦВД 8–12 мм рт. ст., АДср $\geq$ 65 мм рт. ст., диурез $\geq$ 0,5 мл\кг\час, ScvO $_2$ $\geq$ 70 % или смешанная венозная сатурация 65 %, нормализация уровня лактата [82; 242].

При гипотензии, не купируемой введением кристаллоидных растворов, необходимо применять вазопрессоры. При этом препаратом выбора является норадреналин [14]. Проведенный в 2012 году обзор рандомизированных клинических исследований показал схожую эффективность дофамина, как стартового препарата выбора в терапии септического шока. Однако, учитывая большое количество побочных эффектов, его применение рассматривается как альтернативный вазопрессор первого выбора интенсивной терапии сепсиса в условиях ограниченных ресурсов [223]. При недостаточном ответе на введение указанных средств или в случае необходимости проведения альтернативой терапии, препаратом второй линии определен адреналин [14]. При септическом шоке необходимо внутривенное введение гидрокортизона в виде постоянной инфузии в дозе 200 мг в день [75; 241; 242].

Важным в комплексе лечебных мер является санация очага инфекции. Санационные мероприятия необходимо начать в первые 12 часов с момента постановки диагноза. Когда источником инфекции является панкреонекроз, хирургическое вмешательство желательно отложить до появления четкой демаркации некротизированных тканей. На ранних сроках заболевания операцией выбора является лапароскопия [53; 54; 55; 70; 99; 100].

Антибактериальная терапия должна начинаться как можно раньше, в течение первого часа с момента установления диагноза. Подбираются препараты эмпирически, при этом применяются антибиотики широкого спектра действия.

Вопрос проведения профилактической антибактериальной терапии при неинфицированных панкреатитах остается спорным, по поводу чего проведено множество различных исследований. С 1991 года в лечении стерильного некротического панкреатита применялись антибиотики [127]. Первоначально исследования проводились с имипенемом, ципрофлоксацином и метронидазолом. При этом отмечена способность применения антибиотиков с профилактической целью снизить риск инфицирования панкреонекроза, однако, это не влияло на госпитальную летальность [103; 117; 154]. Недавний Кохрейновский метаанализ показал, что использование В-лактамов в течение 2 недель приводит к снижению

смертности, хотя и не уменьшает риск инфицирования при панкреонекрозе [255]. В то же время, рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали отсутствие значительного положительного влияния антибиотикопрофилактики на частоту возникновения инфекций и хирургических вмешательств [149], а также исхода заболевания [72; 220]. Следует отметить, что многолетняя практика проведения профилактической антибактериальной терапии изменила микробиологический спектр в пользу грамположительных и грибковых организмов, таких, как стафилококк и видов *Candida* [62; 63; 69].

Необходимо осуществлять контроль уровня глюкозы и скорость инфузии инсулина каждые 1–2 часа до стабилизации уровня сахара в крови до целевых цифр (10 ммоль/л), далее – каждые 4 часа [97; 241].

В комплексе лечебных мер особое внимание следует уделять предупреждению развития осложнений. Всем тяжелобольным с сепсисом для профилактики тромбоза глубоких вен применяют парентеральное введение низкомолекулярных гепаринов, эластичное бинтование нижних конечностей [242]. Одним из грозных осложнений ОП является стресс-повреждение желудочно-кишечного тракта опасное развитием кровотечения. Их профилактика осуществляется препаратами из группы антагонистов H₂ гистаминовых рецепторов или ингибиторами протонной помпы [29; 31; 34; 98].

Пациенты с ОП характеризуются потерей барьерной функции кишечника, препятствующей развитию местных и системных инфекционных осложнений. Кроме того, катаболические реакции в обмене веществ таких больных преобладают, что требует рационального питания и его повышенной калорийности в целях профилактики энтеральной недостаточности. Для таких пациентов применение нутритивной поддержки считается стандартом лечения [163], раннее начало которой имеет принципиальное значение [199]. При проведении нутритивной поддержки рекомендуется введение дополнительного питания после 48–72 часов от начала вентиляции. Также важным аспектом является определение оптимального энтерального доступа [166; 178]. Так, риск инфицирования ПЖ ниже при кормлении с помощью назоеюнального зонда [104].

Ряд крупных рандомизированных исследований показал статистически значимое снижение риска смерти пациентов, развития осложнений в виде инфицирования ПЖ [162; 163], полиорганной недостаточности, сокращения необходимости в оперативных вмешательствах, а также отмечена тенденция к сокращению продолжительности госпитализации по сравнению с применением парентерального питания [163]. В ряде исследований было отмечено улучшение результатов терапии ОРДС при проведении нутритивной поддержки с использованием низкоуглеводной с высоким содержанием жиров энтеральной формулы, включающей противовоспалительные компоненты (эйкозапентаеновой кислоты и линолевой кислоты) с антиоксидантами [193; 214].

При невозможности полностью восполнить потребность в энергии на 5–7 сутки добавляют парентеральное питание (смешанный вариант). При этом важно использовать смеси, обогащенные глутамином (Дипептивен) под контролем липидного спектра, чтобы избежать гипертриглицеридемии. При наличии противопоказаний к проведению энтерального питания (острая абдоминальная патология, кишечная непроходимость, желудочно-кишечное кровотечение и т. д.) применяют введение питательных веществ путем внутривенной инфузии в обход желудочно-кишечного тракта.

Применение препаратов соматостатина (октреотид) оправдано в период активной гиперферментемии (продленная инфузия в течение суток), период программируемого хирургического лечения [241].

Из эфферентных методов детоксикации предпочтительнее использование продленных методик: продленный вено-венозный гемодиализ (CVVH), продленная вено-венозная гемофильтрация (CVVHF), продленная вено-венозная гемодиафильтрация (CVVHDF), имеющих ряд преимуществ над интермиттирующими. Оправдано также применение высокоселективной LPS-сорбции с использованием адсорбера ALTECO, гемоперфузия картриджем TORAYMYXIN (Полимексин В) и технологии EVACLIO.

У пациентов с высоким риском развития ОДП профилактическое использование пробиотиков не снижает вероятность развития инфекционных

осложнений и даже повышает возможность летального исхода [192; 219].

Как известно, частое осложнение ОДП – поражение легких, являющихся органом-мишенью. Коррекция ОРДС подразумевает проведение комплексного патогенетического лечения основного заболевания и респираторной поддержки. Последняя будет рассмотрена нами далее.

1.3.1 Обоснование принципов коррекции нарушений газообмена у пациентов с некротическим панкреатитом

Ни один лекарственный препарат не доказал свою эффективность в профилактике или лечении ОРДС. Так, раннее применение кортикостероидов при лечении септических больных, не влияет на риск развития поражения легких [178]. Свою неэффективность показали многие медикаменты, в том числе ингаляционные, синтетические поверхностно-активные вещества, кетоконазол и ибупрофен [17]. Метаанализ ряда проведенных исследований обнаружил, что ингаляции взрослым пациентам с ОРДС оксида азота (NO), мощного легочного вазодилататора, не снижают летальность в данной группе, а приводят лишь к временному улучшению оксигенации [187].

Улучшение оксигенации и механики дыхания таким больным было установлено в ходе рандомизированного клинического исследования применения симвастатина, HMG-Co A reductase [102]. Также, в терапии ОРДС, была отмечена потенциальная благоприятная роль антител к фактору некроза опухоли α (TNF- α) и рекомбинантного интерлейкина-1 (IL-1) антагониста провоспалительных рецепторов.

Одним из основных методов интенсивной терапии ОРДС является респираторная поддержка, при этом целесообразно придерживаться концепции «безопасной» ИВЛ [17; 236], которая подразумевает:

- 1) дыхательный объем – не более 6 мл/кг от должной массы тела;
- 2) частота дыхания и минутный объем вентиляции – минимально необходимые для поддержания PaCO_2 на уровне 30–40 мм рт. ст.;

- 3) начальный лимит давления плато должен устанавливаться $\leq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$;
- 4) положительное давление конца выдоха (ПДКВ) должно использоваться для предотвращения спадения альвеол в конце выдоха (ателектотравма);
- 5) выбор РЕЕР – в соответствии с концепцией «оптимального РЕЕР», при котором транспорт кислорода к тканям максимальный;
- 6) рекрутмент-маневр следует использовать у пациентов с тяжелой рефрактерной гипоксемией;
- 7) прон-позицию у пациентов с септическим ОРДС следует использовать при соотношении $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ в учреждениях, где есть опыт использования этого метода;
- 8) септическим пациентам на ИВЛ необходимо приподнимать головной конец кровати на 30–45 градусов, чтобы снизить риск аспирации и предотвратить развитие ВАП;
- 9) неинвазивная масочная вентиляция может применяться у ограниченного контингента с септическим ОРДС, когда польза этого метода обоснована и превышает возможный риск;
- 10) в соответствии с рекомендациями при отлучении от ИВЛ пациентов с тяжелым сепсисом необходимо регулярно проводить проверку способности дышать самостоятельно.

Критерии прекращения механической ИВЛ:

- а) достаточный уровень сознания,
 - б) гемодинамическая стабильность (отсутствие вазопрессорной поддержки),
 - в) отсутствие новых серьезных осложнений,
 - г) небольшие значения давления на вдохе и ПДКВ,
 - д) отсутствие значительной кислородной зависимости, позволяющее давать кислород через маску или носовые канюли. Если попытка самостоятельного дыхания оказалась успешной, следует рассмотреть возможность экстубации;
- 11) Не следует рутинно использовать катетеризацию легочной артерии у

пациентов с септическим ОРДС;

12) β 2-агонисты могут использоваться в схемах лечения септического ОРДС при наличии специфических показаний, таких, как бронхоспазм.

Поддержание газообмена на различных этапах интенсивной терапии при ОРДС осуществляется с помощью различных вариантов ИВЛ: CMV, A/CMV, CPPV, PRVC (VAPS), PC-IRV, IMV/SIMV, CPAP. При тяжелых формах ОРДС наиболее оптимальными режимами считаются PC или PRVC, а не вентиляция по объему (VC). По данным Esteban с соавт., применение PCV, по сравнению с VCV, у пациентов с ОРДС продемонстрировало улучшение оксигенации и снижение летальности [165].

Основной задачей вентиляции легких при ОРДС является поддержание оксигенации. Важно избегать осложнений, связанных с высокой концентрацией кислорода и механическим повреждением легких при ИВЛ. Как правило, это предполагает поддержание сатурации в диапазоне 85–90 %, для этого целевая концентрация кислорода во вдыхаемой смеси (FIO₂) должна быть менее 65 % [17; 236].

Достижение этой цели почти всегда требует использования средних и высоких уровней положительного давления в конце выдоха (PEEP). Однако, известное исследование «ARDS Network» не показало достоверного влияния высоких уровней PEEP на продолжительность ИВЛ у больных с ОРДС [20]. Исследование высокого PEEP не показали никаких преимуществ в сравнении с его низкими значениями также и по данным Briel M. et al. Однако, среди пациентов с ОРДС, более высокие уровни PEEP были связаны с улучшением выживаемости [179]. Amato с соавт. предложили другой подход, так называемый «open lung», при котором соответствующий уровень PEEP определяется построением статической кривой давление / объем [10; 12; 47; 114]. Это S-образная кривая и оптимальный уровень PEEP находится выше нижней точки перегиба, при этом средний уровень PEEP должен составлять не менее 15 см вод. ст.

Учитывая, что растяжение альвеол является одним из механизмов

вентилятор-ассоциированного повреждения легких, в терапии ОРДС оптимально применять высокочастотную вентиляцию. По данным некоторых исследований, этот подход показал более раннее улучшение оксигенации, однако, не продемонстрировал повышения выживаемости по сравнению с традиционной вентиляцией у взрослых. Использование HFOV может быть наиболее полезно для пациентов с бронхоплевральными свищами [168].

В 2010 году было проведено многоцентровое исследование, показавшее снижение вероятности появления вентилятор-индуцированного повреждения легких, а также улучшение показателей 90-дневной выживаемости без прогрессирования мышечной слабости на ранних этапах лечения путем применения миорелаксантов коротким курсом (не более 48 ч.) при проведении коррекции нарушений газообмена на ранних сроках тяжелых ОРДС [207]. Таким образом, на ранних сроках терапии тяжелого ОРДС целесообразно следовать концепции «безопасной» ИВЛ, с применением миорелаксантов коротким курсом.

1.4 Оценка состояния доставки и потребления кислорода

Известно, что оптимальное потребление кислорода определяется потребностями организма и отражает эффективность метаболизма тканей [8; 21; 33]. Wilson et al. доказали, что у больных, находящихся в критическом состоянии, снижение потребления кислорода связано с повышением летальности [115]. Duff et al. отметили, что при септическом шоке потребление кислорода имеет обратную связь с уровнем лактата. Кроме того, переход на анаэробный метаболизм и последующий лактоацидоз являются маркерами шока и прогностическими индикаторами у пациентов в критическом состоянии. У пациентов с септическим шоком потребление кислорода неадекватно их метаболическим потребностям. Кроме того, компенсаторное повышение экстракции кислорода ограничено. Механизм неадекватного потребления кислорода и развития лактоацидоза у таких больных окончательно не ясен [83; 84; 132].

Гиповолемиа, которая развивается у больных с септическим шоком, может быть вызвана клиникой сопутствующего заболевания, нарушением потребления жидкостей, повышенными потерями или секвестрацией жидкости при перитоните или панкреонекрозе в брюшную полость или забрюшинную клетчатку [95]. Также развитие гиповолемии возможно при гипердинамическом варианте кровообращения, за счет полиурии и повышении кровотока в почках. На фоне повышенной проницаемости капилляров происходит развитие утечки жидкости в межклеточное пространство и снижается объем циркулирующей плазмы. У больных с септическим шоком существует тесная связь между сердечным выбросом и объемом плазмы. Несмотря на нормальный ОЦК, отмечается снижение давления в правом предсердии, обусловленное депонированием крови в емкостных венозных сосудах.

По данным современных исследований, коррекция центральной гемодинамики зачастую мало влияет на улучшение микроциркуляции и потребление кислорода [194; 246]. В других источниках показана возможность тканевого напряжения кислорода быть более, чем нормальной, для клеточного дыхания [252]. Повреждение клеток и внутриклеточных органелл при сепсисе развивается очень рано, что отражается в абнормальной активности комплекса транспорта электронов I и IV в митохондриях с нарушением уровня АТФ и соотношения АДФ / АТФ. При этом, у выживших больных, содержание АТФ в митохондриях было в два раза выше, чем у умерших [118].

Интересно, что это различие в биоэнергетическом балансе в митохондриях также отмечается в тканях при наличии СПОН [203]. При изучении морфологии клеток с помощью электронной микроскопии установлена характерная гибель органелл и их последующее аутопереваривание при развернутой клинике сепсиса [201]. В тоже время при световой микроскопии, некрозы, вследствие ишемии, в тканях, встречаются всего у 5 % клеток. Данное наблюдение и способность клеток к восстановлению объясняют механизмом, аналогичным развитию гибернации при хронической ишемии миокарда [205].

Следует констатировать, что при критических состояниях, SvO_2 служит не

только индикатором состояния сердечного выброса, но и подвергается большому влиянию некоторых факторов: изменения гемоглобина, парциального давления кислорода, температуры и активности больного, врачебных и сестринских манипуляций, доставки кислорода и возможности тканей экстрагировать кислород [226].

Известно, что при нормальном состоянии здоровья, изменения в потребности кислорода легко удовлетворяются за счет повышения ударного объема, частоты сердечных сокращений, вовлечения в кровоток новых сосудов микроциркуляции, рекрутмента капилляров и изменения в связывающей способности гемоглобина. Недавно было показано, что большую роль в местном контроле кровотока в гипоксических тканях играют эритроциты, выделяя оксид азота, обладающий вазодилиатирующим действием [173].

Литературные данные свидетельствуют, что критический уровень доставки кислорода составляет 5–10 мл/кг/мин. Интересным является эксперимент на здоровых добровольцах по изоводемической кровопотери со снижением гемоглобина до 50 г/л и инфузией эсмолала с целью купирования компенсаторной тахикардии. При этом, ни у одного из испытуемых, не наблюдалось нарастания лактата, несмотря на снижение доставки кислорода до 7,3 мл/кг/мин, в тоже время были описаны умеренные когнитивные нарушения и снижение памяти [140]. Имеются данные о неизменном количестве потребления кислорода тканями при операциях аортокоронарного шунтирования при доставке в пределах 300–330 мл/мин/м² [139]. В другом исследовании у больных с аортокоронарным шунтированием было установлено, что критический уровень доставки кислорода составил 4,9 мл/мин/кг [254]. В то время, как данный показатель для пациентов с ОРДС составляет 21 мл/кг/мин [225].

В недавних работах у больных с сепсисом показано, что нарушение кривой взаимосвязи доставка/потребление кислорода и высокого показателя его критического уровня доставки представляют собой новый тип «патологической зависимости доставки кислорода» в результате повреждения реактивности сосудов, соответствия потребления кислорода и метаболических потребностей

тканей. Первыми озвученными целевыми значениями были сердечный индекс $4,5 \text{ л/мин/м}^2$, доставка кислорода не менее 600 мл/мин/м^2 и потребление кислорода более 170 мл/мин/м^2 [221].

В работе Ronco et al. у пациентов, которым проводилась глубокая седация, анаэробный порог доставки кислорода для больных с сепсисом составил $(4,5 \pm 1,3) \text{ мл/мин/кг}$, а для больных с другими критическими состояниями – $(3,8 \pm 1,5) \text{ мл/мин/кг}$ [184]. Нарастание лактата у данных больных исследователи связали с двумя независимыми друг от друга аспектами: один связан с неадекватным клеточным метаболизмом, другой с транспортом кислорода. При этом критический уровень доставки кислорода не повышается в терминальной стадии септического шока. Метаболический индекс покоя существенно отличается при различных стадиях заболевания. Так, по данным Kreumann, наиболее низким он был при септическом шоке по сравнению с сепсисом и тяжелым сепсисом [212].

В исследовании Hayes et al., целевым было достижение сердечного индекса более $4,5 \text{ л/мин/м}^2$, доставки кислорода более 600 мл/мин/м^2 и потребления кислорода более 170 мл/мин/м^2 . Однако, учитывая высокую летальность в группе пациентов со СПОН и с септическим шоком, достигших данных целевых показателей (54 % и 71 % соответственно), а также в контрольной группе больных с теми же состояниями (34 % и 52 %), проведение исследования было прекращено [226].

Последующие исследования подтвердили данные наблюдения и позволили заключить, что терапия, направленная на достижение супранормальных цифр доставки кислорода неэффективна и потенциально вредна. При этом, для больных с сепсисом, у которых удалось достичь более высоких уровней доставки и экстракции кислорода, чем в норме, прогноз очень хороший, а для значительного большинства пациентов, у которых невозможно повысить потребление кислорода, несмотря на агрессивную инотропную поддержку – очень неблагоприятный [156; 241]. Для больных высокого хирургического риска ситуация обратная: целевая терапия, направленная на достижение

супранормального уровня доставки кислорода, была эффективна более чем у 2/3 пациентов [221]. В исследовании 2008 года указано на цели, которые необходимо достигнуть в первые 6 часов терапии: АДср от 65 до 90 мм рт. ст., центральное венозное давление от 8 до 12 мм рт. ст., ScvO₂ более 70 % [242].

То есть, в процессе коррекции ОРДС у пациентов с ОДП, целесообразно поддерживать АДср. более 65 мм рт. ст., сердечный индекс > 3,5 л/мин/м². Данные о целевых показателях DO₂ и VO₂ остаются спорными.

РЕЗЮМЕ

Несмотря на значительное количество исследований, у пациентов с ОДП отсутствуют сведения об особенностях биомеханики дыхания и газообмена при развитии ОРДС. Это требует более детального изучения проблемы доставки и потребления кислорода. Необходима разработка алгоритмов респираторной поддержки ОРДС на этапах интенсивной терапии в зависимости от тяжести септического процесса. Необходимо конкретизировать предикторы летального исхода, критерии эффективности респираторной поддержки и оценить результаты лечения ОРДС у пациентов с ОДП.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ В РАБОТЕ

2.1 Характеристика больных

Проведено одноцентровое наблюдательное исследование. Проанализированы результаты лечения 107 пациентов с некротическим панкреатитом, нуждавшихся в ИВЛ на момент начала наблюдения. После применения критериев исключения, окончательное число участников составило 94 пациента с некротическим панкреатитом, осложненным острым респираторным дистресс-синдромом и сепсисом, которые находились на лечении в отделении анестезиологии-реанимации гнойно-септического центра КГБУЗ «Краевая клиническая больница» за период 2008–2012 год. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (протокол № 28/2010 от 10.12.2010 г.).

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 25 до 65 лет; наличие некротического панкреатита, наличие острого респираторного дистресс-синдрома и необходимость проведения респираторной поддержки. Критерии исключения пациентов из исследования: досуточная летальность; наличие клиники острого нарушения мозгового кровообращения; острый коронарный синдром; хроническая сердечная патология в стадии декомпенсации (ХСН IIb – III, IV риск по NYHA); декомпенсированная легочная патология (бронхиальная астма, ХОБЛ); цирроз печени; ВИЧ-инфекция; некурабельное онкологическое заболевание; беременность.

Диагноз сепсиса выставляли на основании классификации, предложенной на съезде экспертов Европейского сообщества интенсивной медицины (European Society of Intensive Care Medicine) и Сообщества интенсивной медицины (Society of Critical Care Medicine [263]). Все пациенты были распределены в две группы:

1 группа – 68 пациентов с сепсисом, 2 группа – 26 пациентов с сепсисом, осложненным септическим шоком.

Таблица 1 – Характеристика исследуемых больных в выделенных группах n = 94

Показатели	Группы исследования			
	1 группа Сепсис (n = 68)		2 группа Септический шок (n = 26)	
	благоприятный исход	неблагоприятный исход	благоприятный исход	неблагоприятный исход
Число больных, в том числе:	28	40	5	21
- мужчины, абс./	17	25	3	18
- женщины, абс./	11	15	2	3
Возраст, лет (M ± σ)	43,3 ± 11,0	46,8 ± 13,4	45,6 ± 11,2	49,1 ± 9,9
Примечание: В таблице 1 показаны летальные исходы независимо от срока лечения.				

Внутри каждой группы пациенты были разделены на две подгруппы; группа сепсиса пациенты с благоприятным исходом (28 пациентов) и неблагоприятным исходом (40 пациентов), в группе септического шока пациенты с благоприятным исходом (5 пациентов) и неблагоприятным исходом (21 пациент) (таблица 1). Для оценки механических свойств легких и газообмена исследования проводили на следующих этапах проведения респираторной поддержки: 1 сутки (I этап), 3 сутки (II этап), 5 сутки (III этап), а также перед летальным исходом (претерминальный этап). Средняя продолжительность септического шока составила 3–4 суток, что и определило количество этапов исследования. По выходу из септического шока пациенты с благоприятным исходом оставались в группе до завершения исследования. Пациенты с неблагоприятным исходом погибали на этапах исследования, либо позже на фоне прогрессирующего СПОН и присоединившихся осложнений.

Оценку конечного результата терапии проводили по летальности к III этапу исследования, поскольку ранние летальные исходы ассоциировались с тяжелым

ОРДС (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика исследуемых больных к III этапу исследования в выделенных группах

Показатели	Группы исследования			
	1 группа Сепсис (n = 68)		2 группа Септический шок (n = 26)	
	благоприятный исход	неблагоприятный исход	благоприятный исход	неблагоприятный исход
Число больных, в том числе:	28	38	5	10
- мужчины, абс.	17	23	3	8
- женщины, абс.	11	15	2	2
Возраст, лет (M ± σ)	43,3 ± 11,0	45,8 ± 15,1	45,6 ± 11,2	41 ± 13,5

Клинические формы некротического панкреатита представлены в соответствии с международной классификацией, утвержденной в Атланте (США) в 1992 году [126], дополненной на 6-м всероссийском съезде хирургов 2000 г. в Волгограде, а также рекомендации, принятые на круглом столе в Санкт-Петербурге 30 октября 2014 г. Диагностика и лечение острого панкреатита (Российские клинические рекомендации) (таблица 3). У всех пациентов в наблюдаемых группах имел место некротизирующий панкреатит с преобладанием в морфологической структуре смешанной формы.

Таблица 3 – Этиологическая и нозологическая структура некротического панкреатита, n = 94

Характеристика некротического панкреатита	Группы исследования				Р
	1 группа Сепсис (n = 68)		2 группа Септический шок (n = 26)		
	благоприятный исход (n = 28)	неблагоприятный исход (n = 40)	благоприятный исход (n = 5)	неблагоприятный исход (n = 21)	
Билиарный, абс.	10	17	3	8	> 0,05
Алкогольный, абс.	16	19	2	12	< 0,05
Послеоперационный, абс.	1	0	0	0	> 0,05
Посттравматический, абс.	1	4	0	1	> 0,05
Клиническая форма					
Тяжелый острый деструктивный панкреатит, абс.	28	40	5	21	< 0,05
Распространенность процесса на поджелудочную железу					
Тотальный, абс.	28	40	5	21	> 0,05
Морфологическая структура					
Геморрагический, абс.	3	8	1	3	> 0,05
Жировой, абс.	6	5	2	0	> 0,05
Смешанный, абс.	19	27	2	18	< 0,05

На всех этапах исследования у больных регистрировались признаки органной дисфункции, обусловленные прогрессированием сепсиса (таблица 4).

Таблица 4 – Признаки органной дисфункции, зарегистрированные на этапах исследования

Органная дисфункция	Группы исследования				Р
	1 группа Сепсис (n = 68)		2 группа Септический шок (n = 26)		
	благоприятный исход (n = 28)	неблагоприятный исход (n = 40)	благоприятный исход (n = 5)	неблагоприятный исход (n = 21)	
Дыхательная недостаточность,абс.	28	40	5	21	> 0,05
Сердечно-сосудистая недостаточность, абс.	9	17	5	21	> 0,05
Почечная недостаточность, абс.	11	19	4	17	> 0,05
Печеночная недостаточность, абс.	2	7	1	5	> 0,05
Церебральная недостаточность, абс.	2	8	3	13	> 0,05

2.2 Методики диагностики и терапии, используемые в исследовании

В качестве критерия, подтверждающего факт инфицирования некротической ткани поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки, использовали прокальцитониновый тест $> 2,0$ нг/мл.

Всем пациентам осуществляли комплексную терапию согласно рекомендациям по лечению острого некротизирующего панкреатита, сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома по следующим направлениям:

1) инфузионную терапию проводили на основе кристаллоидов в объеме не менее 30 мл/кг, ограниченного количества коллоидов и альбумина до достижения целевых показателей (ЦВД – 8–12 мм рт. ст., АДср ≥ 65 мм рт. ст., диурез $\geq 0,5$ мл\кг\час, смешанная венозная сатурация 65 %, нормального уровня лактата).

Гемотрансфузия проводилась отмытыми эритроцитами с индивидуальным

подбором при уровне гемоглобина < 70 г/л до целевой концентрации гемоглобина 70–90 г/л. Вопрос о применении свежемороженой плазмы и криопреципитата решался после анализа клинических данных и коагулограммы. Трансфузия тромбоконцентрата при уровне тромбоцитов < 10 тыс. при отсутствии клиники кровотечения; < 20 тыс., если пациент имеет значительный риск кровотечения и < 50 тыс., если имело место кровотечение, проводилось хирургическое вмешательство или инвазивные процедуры.

Инотропная поддержка направлена на поддержание САД > 65 мм рт. ст. Если на фоне адекватной инфузионной терапии АДср остается ниже 65 мм рт.ст., то начинали гемодинамическую поддержку с помощью инфузии адреномиметиков. В дальнейшем, в процессе поддержания анестезии, дозы адреномиметиков изменялись (увеличение или уменьшение) в зависимости от показателей гемодинамики;

2) антибактериальную терапию начинали в течение первого часа от момента установки диагноза препаратами широкого спектра действия (карбопенемы: Имипенем 2,0 г/сут, Меропенем 3,0 г/сут, Дорипенем 1,5 г/сут, фторхинолоны: Моксифлоксацин 400 мг/сут, Пефлоксацин – 1,2 г/сут, цефалоспорины IV поколения: Цефепим – 2,0 г/сут, при необходимости (в зависимости от результата посевов и антибактериальной чувствительности) комбинируя с Метронидазолом – 1,2 г/сут, и аминогликозидами), в комплексе с антифунгинальной и противовирусной терапией. Ежедневный контроль антибактериальной терапии до появления результатов бактериологических посевов верификации возбудителя и антибиотикочувствительности, с последующим подбором наиболее приемлемого антибиотика;

3) седация и обезболивание пациентам, находящимся на ИВЛ, проводилась бензодиазепинами с коротким курсом миорелаксантов не более 48 ч. Анальгезия проводилась наркотическими анальгетиками (промедол), нестероидными противовоспалительными препаратами (кеторолак) и с помощью эпидуральной анальгезии;

4) контроль уровня глюкозы проводили каждые 1–2 часа. Внутривенная

инфузия инсулина при стойкой гипергликемии проводилась через дозатор со скоростью 1–2 Ед/час до достижения целевых показателей уровня глюкозы 10 ммоль/л, с последующим ее контролем каждые 4 часа;

5) для профилактики тромбоза глубоких вен применяли ежедневно низкомолекулярные гепарины: надропарин кальция 0,3–0,6 мл 1 р/сут, эноксипарин 40–80 мг 1 р/сут, далтепарин 2 500 МЕ 1 р/сут, эластичное бинтование нижних конечностей;

6) профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта осуществлялась антагонистами H_2 гистаминовых рецепторов (фамотидин 40 мг/сут) или ингибиторами протонной помпы (омепразол 40 мг/сут);

7) применение препаратов соматостатина (октреотид) в период активной гиперферментемии, внутривенное введение через инфузомат в дозе 1 200 мкг в сутки со скоростью введения 25–50 мкг/час), а также в период программируемого хирургического лечения;

8) парентеральное питание использовалось при невозможности проведения энтерального питания. Парентеральное питание обогащено глутамином (дипептивен) с контролем липидного спектра, чтобы избежать гипертриглицеридемии. Увеличение объема питания проводили постепенно (250–500 мл/сут), начиная с 500 мл/сут, пока предназначенные энергетические потребности пациента не были достигнуты. Если целевой объем не был достигнут исключительно энтеральным путем, после 5–7 суток пациента переводили на смешанный вариант (энтеральное + парентеральное);

9) у 5 пациентов с рефрактерным септическим шоком использовали внутривенное введение гидрокортизона в виде постоянной инфузии в дозе 200 мг в сутки;

10) пациентам с полиорганной недостаточностью, обусловленной прогрессирующим абдоминальным сепсисом и септическим шоком, использовали методы заместительной почечной терапии по почечным и не почечным показаниям. Использовались продленные методики, продленная вено-венозная гемофильтрация (CVVHF), продленная вено-венозная

гемодиализация (CVVHDF). Также применялись высокоселективная LPS-сорбция адсорбером ALTECO и технология EVACLIO.

Хирургические вмешательства выполнены за пределами этапов настоящей работы.

Объем проведенных лабораторных исследований определялся необходимостью получения объективного представления о соматическом статусе больных и оценки эффективности проводимой интенсивной терапии. Исследования проводили в клинко-диагностической лаборатории Краевой клинической больницы.

Для проведения ИВЛ использовали респираторы Newport-E360 (США), Drager-Evita 2 (Германия). Респираторную поддержку старались осуществлять в соответствии с концепцией «безопасной ИВЛ», маневры рекрутмента на ранних стадиях ОРДС проводились при условии возможности проведения методики. Рекрутабельность легких оценивали по данным КТ.

При отлучении от вентилятора пациентам с тяжелым сепсисом регулярно проводили проверку способности дышать самостоятельно. Критериями прекращения механической ИВЛ были:

- а) достаточный уровень сознания,
- б) гемодинамическая стабильность (отсутствие вазопрессорной поддержки),
- в) отсутствие новых серьезных осложнений,
- г) небольшие значения давления на вдохе и ПДКВ,
- д) отсутствие значительной кислородной зависимости, позволяющее давать кислород через маску или носовые канюли.

Если попытка самостоятельного дыхания оказывалась успешной, проводили экстубацию трахеи.

Оценку механических свойств легких проводили у больных на основании регистрируемых в карте ИВЛ параметров: число аппаратных дыхательных циклов (F), дыхательный объем (Vt), минутный объем вентиляции (MV), пиковое давление вдоха (PIP), положительное давление конца выдоха (PEEP), непрерывное положительное давление в дыхательных путях (CPAP),

легочно-торакальный комплайнс (Clt), скорость инспираторного потока (Flow).

Динамическую оценку газообмена осуществляли путем постоянного мониторинга пульсовой оксиметрии (SpO_2), парциального напряжения углекислого газа в конце выдоха ($PetCO_2$), плетизмографии с помощью многофункционального монитора Viridia-M4 (Agilent Technology Inc., США), концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2), парциального напряжения кислорода в артериальной крови (PaO_2), парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$), pH, альвеолярно-артериальный градиент по кислороду ($AaDO_2$), респираторный индекс (PaO_2/FiO_2), степень внутрилегочного шунтирования крови (Qs/Qt по данным газового анализа (газоанализатор ABL 700, Radiometr, Дания).

Фиксировали длительность проведения респираторной поддержки, начало вспомогательной ИВЛ, на какие сутки проведена экстубация, длительность нахождения в ОАР и показатели летальности.

Оценка показателей гемодинамики осуществлялась с помощью динамического мониторинга ЭКГ во втором стандартном отведении, систолического (АДс), диастолического (АДд) и среднего (АДср) артериального давления, числа сердечных сокращений (ЧСС) с помощью многофункционального монитора ViridiaM4 (Agilent Technology Inc., США), центральное венозное давление методом Вальдмана. Показатели центральной гемодинамики определяли с помощью ЭхоКГ.

Оценка показателей доставки и потребления кислорода проводилась с использованием данных газового анализа на основе следующих показателей: содержание кислорода в артериальной крови (CaO_2), содержание кислорода в смешанной венозной крови (CvO_2), артериовенозная разница по кислороду ($C(a-v)O_2$), доставка кислорода тканям (DO_2), потребление кислорода (VO_2), фракция экстракции кислорода (O_2ER).

Оценка тяжести состояния проводилась по шкалам SOFA (J. L. Vinsent, R. Moreno, 1996), LIS (J. P. Murray et al., 1988), Glasgow (G. Teasdale, B. Jennett, 1974), АРАНЕП (A. Knaus et al., 1985), на следующих этапах: 1 сутки (I этап),

3 сутки (II этап), 5 сутки (III этап).

Для оценки результатов интенсивной терапии в исследуемых группах больных оценивали: длительность ИВЛ и длительность нахождения в ОАР у выживших; количество летальных исходов, ситуацию на 7-й день (умер или жив, находится в ОАР).

2.3 Методы статистической обработки материала

Описательная статистика для количественных значений в случае нормального распределения по критерию Шапиро-Вилкса представлена в виде среднего (M) и стандартного отклонения (σ), при отсутствии нормального распределения – медианой и квартилями 25 % и 75 %. Для качественных признаков – в виде абсолютных значений, процентных долей. Оценку нулевой гипотезы об отсутствии различий при условии нормального распределения значений переменных и равенства дисперсий осуществляли при помощи критерия Стьюдента, а при отсутствии нормального распределения при помощи критерия Краскела – Уоллеса с последующими множественными попарными сравнениями по критерию Данна. Для сравнения качественных признаков использовался критерий Хи-квадрат. Различия оценивали, как статистически значимые, начиная со значения $p < 0,05$. Статистическую обработку данных производили на PC-IBM с помощью пакета программ «Microsoft Office 2010» и IBM SPSS Statistics 19.

ГЛАВА 3 ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ БИОМЕХАНИКИ ДЫХАНИЯ И ГАЗООБМЕНА В ПРОЦЕССЕ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКРОТИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

В данной главе представлены результаты сравнительного анализа динамики параметров вентиляции, механических свойств легких и газообмена в процессе респираторной поддержки у 94-х больных с некротическим панкреатитом и развитием ОРДС при различной степени тяжести сепсиса.

Сравнение осуществлялось между пациентами с сепсисом и септическим шоком в зависимости от исхода:

- при благоприятном исходе (1а подгруппа (n = 28) и 2а подгруппа (n = 5) соответственно),
- при неблагоприятном исходе (1b подгруппа (n = 40) и 2b подгруппа (n = 21) соответственно);
- а также при благоприятном и неблагоприятном исходах при сепсисе (1а и 1b подгруппы соответственно) и септическом шоке (2а и 2b подгруппы соответственно).

При благоприятном исходе выраженность ОРДС по шкале LIS на I этапе в 1а подгруппе была в среднем на 6,7 % меньше (2,8 [2,5; 3,5] баллов), чем в 2а подгруппе (3,0 [3,0; 3,5] баллов). При этом у пациентов 1а подгруппы тяжесть острого повреждения легких к III этапу становилась менее 2,5 баллов, что свидетельствовало о регрессе ОРДС. Однако, в 2а подгруппе на всех этапах исследования не удавалось существенно уменьшить тяжесть ОРДС по шкале LIS.

Значимых различий в величинах числа аппаратных дыхательных циклов (F) и минутной вентиляции легких (MV) между исследуемыми подгруппами на всех этапах исследования не отмечали.

У пациентов 1а и 2а подгрупп в процессе проведения ИВЛ на всех этапах исследования использовали V_t , в среднем не превышавший 8,0 мл/кг.

Таблица 5 – Динамика параметров респираторной поддержки при некротическом панкреатите, осложненном сепсисом и септическим шоком при благоприятном исходе, Me (Q25; Q75)

Показатели	Группы	Этапы исследования		
		I	II	III
LIS, баллы	1a	2,8 [2,5; 3,5] p1–2*, p1–3*, p1–4*, p1–5*	2,5 [2,0; 3,1] p2–3*, p2–4*, p2–5*	2,0 [2,0; 3,0] p3–4*, p3–5*
	2a	3,0 [3,0; 3,5]	3 [3,0; 3,5]	3 [2,0; 3,0]
F, дых/мин	1a	18,0 [16,0; 18,0]	18,0 [16,0; 18,0]	18,0 [16,0; 18,0]
	2a	19,0 [18,0; 21,0]	19,0 [18,0; 21,0]	19,0 [18,0; 21,0]
Vt, мл/кг	1a	8,0 [6,9; 9,4]	8,0 [6,9; 9,4]	8,0 [6,9; 9,4]
	2a	7,6 [6,1; 7,8]	7,6 [6,1; 7,8]	7,6 [6,1; 7,8]
MV, л/мин	1a	9,8 [9,1; 10,3]	9,8 [9,1; 10,3]	9,8 [9,1; 10,3]
	2a	9,8 [9,5; 9,8]	9,8 [9,5; 9,8]	9,8 [9,5; 9,8]
PIP, см вод. ст.	1a	25,0* [20,0; 27,0]	22,5* [21,7; 25,2]	24,5* [19,7; 27,0]
	2a	29,0 [28,0; 31,0]	30,0 [28,0; 31,0]	30,0 [29,0; 30,0]
PEEP	1a	13,0* [12,7; 14,0] p1–3*, p1–4*, p1–5*	13,0* [12,0; 14,0] p2–3*, p2–4*, p2–5	12,0* [10,0; 13,0] p3–5*
	2a	14,0 [14,0; 15,0]	14,0 [14,0; 15,0]	14,0 [14,0; 15,0]
Clt, d, мл/см вод. ст.	1a	49,2* [38,4; 78,4] p1–3*, p1–5*	54,8* [40,5; 67,5] p2–3*, p2–4*, p2–5*	42,0* [39,0; 61,2]
	2a	33,5 [33,1; 47,2]	29,4 [27,6; 37,1]	32,5 [29,3; 35,3]
Примечания: 1. * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между подгруппами на соответствующем этапе исследования; 2. p1–2*, p1–3*, – статистически значимое различие между 1, 2, 3 этапами исследования; 3. p2–3*, – статистически значимое различие между 2, 3 этапами исследования.				

Как представлено в таблице 4, средние величины РЕЕР на I–III этапах исследования статистически значимо различались между исследуемыми подгруппами, и были более 10 см вод. ст. То есть, для пациентов 2а подгруппы применялись более высокие уровни РЕЕР.

Для поддержания адекватного V_t и MV на I этапе исследования у пациентов 2а подгруппы требовалось PIP в среднем на 16,0 % большее ($p < 0,05$), чем в 1а подгруппе. Это значимое различие сохранялось до III этапа исследования.

Выявленные определенные различия в тяжести повреждения легких по LIS, параметрах ИВЛ при разной степени тяжести сепсиса связаны с изменениями растяжимости легких. Так, в 1а подгруппе на I этапе динамический легочно-торакальный комплайнс ($C_{lt, d}$) был в среднем около 50 мл/см вод. ст., а в 2а подгруппе он составлял 33,5 [33,1; 47,2] мл/см вод. ст., что на 31,9 % ниже, чем в 1а подгруппе. Данное статистически значимое различие сохранялось включительно до III этапа исследования (таблица 5).

Поддержание достаточной оксигенации ($PaO_2 = 92,3$ [90,9; 105,3] – 88,3 [73,0; 88,0] мм рт. ст.) после перевода на ИВЛ (I этап) оказалось возможным при большей на 11,1 % концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси у пациентов 2а подгруппы – 0,50 [0,45; 0,50] в сравнении с 1а подгруппой (таблица 5).

Уровень pH артериальной крови имел статистически значимые различия между 1а и 2а подгруппами на первых двух этапах исследования.

Наличие определенных различий в выраженности расстройств газообмена подтверждалось величинами $AaDO_2$ и PaO_2/FiO_2 . Так, уровень $AaDO_2$ в 1а подгруппе составлял 181,5 [179,0; 245,0] мм рт. ст., в 2а подгруппе – 217,9 [203,8; 255,7] мм рт. ст., что характеризовало умеренную степень повреждения легочной ткани. Респираторный индекс (PaO_2/FiO_2) у пациентов 1а подгруппы имел статистически значимую более высокую величину (202,6 мм рт. ст., $p < 0,05$), чем в 2а подгруппе (162,2 мм рт. ст.).

Таблица 6 – Динамика параметров газообмена при некротическом панкреатите, осложненном сепсисом и ОРДС, при благоприятном исходе, Ме (Q25; Q75)

Показатели	Группы	Этапы исследования		
		I	II	III
FiO ₂ , 0,21–1,0	1a	0,5 [0,45; 0,5] p1-4*, p1-5*	0,5 [0,45; 0,5] p2-4*, p2-5*	0,45 [0,4; 0,5] p3-4*, p3-5*
	2a	0,5 [0,45; 0,55]	0,5 [0,42; 0,55]	0,5 [0,42; 0,5]
SpO ₂ , %	1a	91,5 [90; 95] p1-2*, p1-3*, p1-4*, p1-5*	95 [92,7; 97] p2-3*, p2-4*, p2-5*	95,5*[94; 100] p3-4*, p3-5*
	2a	91 [90;91]	93 [92;95]	93 [92;95]
PaO ₂ , мм рт. ст.	1a	92,3* [90,9; 105,3] p1-2*, p1-4*, p1-5*	98,4* [95,6; 114,5] p2-5*	99,9* [98,3;110,1] p3-5*
	2a	88,3 [73; 88,9]	80 [77,8; 86,8]	82,9 [81,7; 87,2]
PaCO ₂ , мм.рт. ст.	1a	39,2 [32,8; 41,3]	39,4 [36,1; 41,2]	39,5 [37; 39,6]
	2a	40,2 [38; 41,3]	43,2 [40,9; 44,8]	35,8 [31,5; 42,6]
pH, ед.	1a	7,41* [7,36; 7,45]	7,41* [7,38; 7,45]	7,4 [7,38; 7,45]
	2a	7,32 [7,31; 7,38]	7,2 [7,2; 7,32]	7,39 [7,37; 7,4]
AaDO ₂ , мм рт. ст.	1a	181,5 [179; 245] p1-3*, p1-4*, p1-5*	180,4 [175,6; 234,4] p2-3*, p2-4*, p2-5*	150 [125,5; 211,4] p3-4*, p3-5*
	2a	217,9 [203,8;255,7]	227,8 [210,3;256,6]	204,9 [204,3;219,8]

Продолжение таблицы 6

Показатели	Группы	Этапы исследования		
		I	II	III
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	1a	202,6* [191,4; 217,1] p1-2*, p1-3*, p1-4*, p1-5*	224,5* [204; 232] p2-3*, p2-4*, p2-5*	244,7* [214,8; 273,2] p3-4*, p3-5*
	2a	162,2 [161,6; 176,6]	168 [156,7; 177,7]	174,4 [159,5; 194,6]
Примечания: 1. * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами на соответствующем этапе исследования; 2. p1-2*, p1-3*, статистически значимое различие между 1, 2, 3 этапами исследования; 3. 2-3*, статистически значимое различие между 2, 3 этапами исследования.				

На этапах исследования в 2a подгруппе не удавалось значимо снизить FiO₂ в сравнении с исходным уровнем (см. таблицу 6).

SpO₂ в обеих подгруппах на всех этапах исследования была выше 90 %, при этом на III этапе исследования она была статистически значимо больше ($p < 0,05$) в 1a подгруппе в сравнении с 2a подгруппой. Также в 1a подгруппе наблюдался рост уровня SpO₂, который уже к III этапу исследования составлял более 95 %.

При этом PaO₂ в среднем было выше 80 мм рт. ст. с наличием существенной разницы между исследуемыми группами на I–III этапах (4,5 % – 23,0 % – 20,5 % соответственно). В процессе проведения ИВЛ сдвиги (изменения) газообмена в данных подгруппах групп претерпевали достаточно значительные изменения (таблица 10). Так, в 1a подгруппе к III этапу уровень AaDO₂ уменьшался на 17,4 % в сравнении с исходной величиной ($p < 0,05$), а в 2a подгруппе, наоборот, имела место тенденция к его возрастанию.

У пациентов 1a подгруппы уровень PaO₂/FiO₂ на III этапе исследования был на 20,7 % выше ($p < 0,01$), чем его исходная величина, тогда как в 2a подгруппе данный параметр существенно не изменялся. При этом PaO₂/FiO₂ в 1a подгруппе он был статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в 2a подгруппе

на всех этапах исследования.

Сравнительная оценка параметров респираторной поддержки при сепсисе с благоприятным (1a подгруппа) и неблагоприятным (1b подгруппа) показала следующее (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение параметров респираторной поддержки при некротическом панкреатите, осложненном сепсисом и ОРДС, при благоприятном и неблагоприятном исходах, Me (Q25; Q75)

Показатели	Группы	Этапы исследования		
		I	II	III
LIS, баллы	1a	2,8 [2,5; 3,5]	2,5 [2,0; 3,1]	2,0 [2,0; 3,0]*
	1b	3,0 [2,5; 3,5]	3,0 [2,8; 3,6]	3,3 [2,8; 4,0]
F, дых./мин	1a	18,0 [16,0; 18,0]	18,0 [16,0; 18,0]	18,0 [16,0; 18,0]
	1b	17,0 [16,0; 18,0]	17,0 [16,0; 18,0]	17,0 [16,0; 18,0]
Vt, мл/кг	1a	8,0 [6,9; 9,4]	8,0 [6,9; 9,4]	8,0 [6,9 ;9,4]
	1b	6,8 [6,5; 8,7]	6,8 [6,5; 8,7]	6,7 [6,5; 8,7]
MV, л/мин	1a	9,8 [9,1; 10,3]	9,8 [9,1; 10,3]	9,8 [9,1; 10,3]
	1b	10,2 [9,6;10,8]	10,3 [9,6; 10,9]	10,2 [9,6; 10,8]
PIP, см вод. ст.	1a	25,0 [20,0; 27,0]	22,5 [21,7; 25,2]	24,5 [19,7; 27,0]
	1b	26[22,0;28,0]	27,5[25,0;29,0]	29[25,0;30,0]
PEEP	1a	13,0* [12,7; 14,0]*	13,0 [12,0; 14,0]	12,0* [10,0; 13,0]
	1b	12,0 [10,7; 14,0]	12,0 [11,0; 15,0]	13,0 [12,0; 15,0]
Clt, d, мл/см вод. ст.	1a	49,2 [38,4; 78,4]	54,8 [40,5; 67,5]	42,0* [39,0; 61,2]
	1b	45,8 [36,6; 59,8]	41,8 [34,3; 51,2]	41,0 [34,3; 50,0]
Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами на соответствующем этапе исследования.				

Тяжесть ОРДС по шкале LIS между 1a и 1b подгруппами на I этапе была практически одинаковой, тогда как на III этапе исследования в 1b подгруппе величина LIS была 3,3 [2,8; 4,0] баллов, что на 30,3 % ($p < 0,01$) больше, чем в

1a подгруппе 2,0 [2,0; 3,0].

Существенной разницы в величинах F , V_t , MV , PIP между данными исследуемыми подгруппами на I–III этапах исследования не обнаружено. Однако, в 1a подгруппе для обеспечения удовлетворительной и (или) достаточной экскурсии грудной клетки и проведения дыхательных шумов с обеих сторон требовался V_t , в среднем, не более 8 мл/кг, тогда как в 1b подгруппе удавалось следовать концепции «протективной» ИВЛ, для которой среди прочих характерен постулат – «чем больше повреждены легкие, тем меньше «безопасный» дыхательный объем и наоборот, чем меньше повреждение легких – тем больше «безопасный» дыхательный объем.

Однако, на I этапе величина $PEEP$ у пациентов 1a подгруппы, в среднем, составила $13,0^*[12,7; 14,0]$ см вод. ст., что на 7,4 % ($p < 0,05$) выше, чем в 1b подгруппе $12,0 [10,7; 14,0]$ см вод. ст., что связано с особенностями выбора параметров респираторной поддержки на основе графического анализа вентиляции в условиях негомогенного легочного повреждения. Наоборот, на III этапе уровень $PEEP$ в 1b подгруппе был на 12,8 % ($p < 0,05$) больше, чем в 1a подгруппе ($13,0 [12,0; 15,0]$ см вод. ст. и $12,0^*[10,0; 13,0]$ см вод. ст. соответственно).

При этом величина Cl_t, d у пациентов 1a подгруппы в среднем хоть и была на I и II-м этапах на 21,4 % и 18,9 % выше, чем в 1b подгруппе, но без статистически значимых различий.

То есть, у пациентов с сепсисом с благоприятным и неблагоприятным исходами параметры респираторной поддержки практически не различались, за исключением величины $PEEP$ и тенденции к более высокому уровню динамического легочно-торакального комплайенса при благоприятном исходе.

Концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси на I и II этапах исследования варьировала в пределах 0,48–0,51 и была сопоставима у пациентов 1a и 1b подгрупп, но на III этапе FiO_2 была в 1b подгруппе на 38,8 % большей ($p < 0,01$), чем в 1a подгруппе ($0,6 [0,5; 0,58]$ и $0,43 [0,4; 0,5]$ соответственно (таблица 8). Это свидетельствовало, несмотря на выбор адекватных параметров

(обеспечивающих проведение дыхательных шумов и экскурсии грудной клетки) ИВЛ, о прогрессировании расстройств газообмена в легких.

Использование различных уровней FiO_2 не сопровождалось значимыми различиями в уровнях PaO_2 , PaCO_2 и pH между данными подгруппами.

Однако, изменения уровня расстройств газообмена между 1a и 1b подгруппами, основанные на AaDO_2 и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ хоть и были однонаправленными, но количественно отличались. Так, на I этапе разница в величинах AaDO_2 между данными подгруппами составляла всего 7,4 %, то ко II этапу она возрастала до 10,5 % ($p < 0,05$), а на III этапе уже была 24,4 % ($p < 0,02$, 150 [125,5; 211,4] мм рт. ст. и 244,4 [213,4; 263,7] мм рт. ст. соответственно). Уровень различий $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ на II-м этапе составлял 19,5 % ($p < 0,02$), а на III этапе – уже 31,6 % (244,7 [214,8; 273,2] мм рт. ст. и 177 [160; 195,1] мм рт. ст. соответственно, $p < 0,01$).

Таблица 8 – Сравнение параметров газообмена при некротическом панкреатите, осложненном сепсисом и ОРДС, при благоприятном и неблагоприятном исходах, Me (Q25; Q75)

Показатели	Группы	Этапы исследования		
		I	II	III
FiO_2 , 0,21–1,0	1a	0,5 [0,45; 0,5]	0,5 [0,45; 0,5]	0,43*[0,4; 0,5]
	1b	0,48 [0,45; 0,55]	0,51 [0,48; 0,55]	0,6 [0,5; 0,58]
SpO_2 , %	1a	91,5*[90; 95]	95 [92,7; 97]	95,5*[94; 100]
	1b	96[92,7;98]	95[93;97]	95[92;96]
PaO_2 , мм рт. ст.	1a	92,3 [90,9; 105,3]	98,4 [95,6; 114,5]	99,9 [98,3; 110,1]
	1b	92,7 [88,1; 103,5]	91,2 [86,9; 97,8]	94,7 [88; 99,7]
PaCO_2 , мм рт. ст.	1a	39,2 [32,8; 41,3]	39,4 [36,1; 41,2]	39,5 [37; 39,6]
	1b	37,2 [29,4; 41,2]	36,5 [33,2; 39,7]	36,2 [35; 40,8]
pH, ед.	1a	7,41 [7,36; 7,45]	7,41 [7,38; 7,45]	7,4 [7,38; 7,45]
	1b	7,42 [7,39; 7,46]	7,4 [7,35; 7,43]	7,41 [7,38; 7,45]

Продолжение таблицы 8

Показатели	Группы	Этапы исследования		
		I	II	III
AaDO ₂ , мм рт. ст.	1a	181,5 [179; 245]	180,4* [175,6; 234,4]	150* [125,5; 211,4]
	1b	202[176;229]	231[207,6;248,7]	244,4[213,4;263, 7]
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	1a	202,6* [191,4; 217,1]	224,5* [204; 232]	244,7* [214,8; 273,2]
	1b	196,6 [175; 221,5]	181,6 [161; 199,7]	177 [160; 195,1]
Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами на соответствующем этапе исследования.				

Таким образом, у пациентов с сепсисом с неблагоприятным исходом (в сравнении с благоприятным) в процессе проведения респираторной поддержки на III этапе (5 сутки ее проведения) для обеспечения достаточной оксигенации требовалась статистически значимо более высокая FiO₂, а также имели место более выраженные расстройства газообмена на II и IIIэтапах (3–5 сутки проведения респираторной поддержки). Это свидетельствовало о наличии более тяжелого ОРДС, отсутствии его значимой регрессии, что подтверждалось показателями LIS.

Для оценки взаимосвязи между ключевыми параметрами вентиляции и интегральным критерием газообмена (кислородного статуса) был проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Уровень взаимосвязи между $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ и параметрами вентиляции при некротическом панкреатите, осложненном сепсисом и ОРДС, при благоприятном и неблагоприятном исходах

Показатели, уровень корреляции, r	Группы	Этапы исследования		
		I	II	III
$\text{Vt}/\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	1a	0,1	$0,5^{*p < 0,01}$	$0,49^{**p < 0,005}$
	1b	0,1	0,1	0,1
$\text{PIP}/\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	1a	0,2	$0,5^{*p < 0,05}$	$0,49^{**p < 0,005}$
	1b	0,22	0,09	$0,44^{**p < 0,005}$
$\text{PEEP}/\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	1a	0,1	0,1	$0,48^{**p < 0,01}$
	1b	$0,41^{**p < 0,01}$	-0,06	0,04
$\text{Clt, d}/\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	1a	0,04	$0,4^{**p < 0,48}$	0,23
	1b	0,1	0,07	$0,44^{**p < 0,005}$
Примечания: 1. ** – корреляция значима на уровне $< 0,01$ (2-сторонняя); 2. * – корреляция значима на уровне $< 0,05$ (2-сторонняя).				

В ходе анализа обнаружено, что при благоприятном исходе наблюдалась не высокая, но достоверная прямая зависимость ($r = 0,50-0,49$) между Vt и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, а также PIP и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ на II и III этапах исследования. В то же время между PEEP и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ взаимосвязь существовала только на III этапе при уровне статистической значимости $p < 0,01$. Наличие корреляционных связей свидетельствовало об общности механизмов, определяющих значения PIP и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, отсутствие – о независимости Clt, d от $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ у выживших пациентов.

У пациентов с сепсисом и неблагоприятным исходом прямая взаимосвязь существовала между PIP и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ лишь на III этапе, а PEEP и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ – на I этапе исследования при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Таким образом, при сепсисе с благоприятным исходом положительные изменения кислородного статуса прямо зависят от уровней Vt и PIP , начиная с третьих суток проведения респираторной поддержки, а на 5-е сутки еще и от величины PEEP ; тогда как при неблагоприятном исходе такой четкой взаимосвязи

не обнаружено, что косвенно подтверждает отсутствие необходимости использовать различные варианты увеличения дыхательного объема.

Сравнительная оценка параметров респираторной поддержки при септическом шоке с благоприятным (2а подгруппа) и неблагоприятным (2b подгруппа) исходом показала следующее (таблица 10).

Тяжесть ОРДС по шкале LIS между 2а и 2b подгруппами на I этапе различалась в среднем на 16,3 % на всех этапах исследования, в том числе на II и III этапах эта разница оказалась статистически значимой ($p < 0,05$), что подтверждает отсутствие регрессии тяжести поражения легких.

Однако существенной разницы в величинах F, Vt, MV, PIP, PEEP между данными исследуемыми подгруппами на I–III этапах исследования не обнаружено. При этом использование более низкого дыхательного объема (подбирался на основе графического мониторинга вентиляции) в подгруппе 2b, хотя и статистически незначимого в сравнении с 2а подгруппой, было связано с большей выраженностью поражения легких (смотри тяжесть по шкале LIS), а также требовало большей частоты аппаратных дыхательных циклов, необходимых для поддержания адекватного Vt.

Таблица 10 – Сравнение параметров респираторной поддержки при некротическом панкреатите, осложненном септическим шоком и ОРДС, при благоприятном и неблагоприятном исходах, Me (Q25; Q75)

Показатели	Группы	Этапы исследования		
		I	II	III
n (1 гр /2 гр)		5/20	5/18	5/10
LIS, баллы	2а	3 [3; 3,5]	3*[3;3,5]	3*[2; 3]
	2b	4 [3,3; 4]	4 [3,5; 4,0]	4 [3,5; 4,0]
F, дых./мин	2а	19 [18; 21]	19 [18; 21]	19 [18; 21]
	2b	18 [16; 21]	18,5 [16; 21]	21 [18,2; 21]
Vt, мл/кг	2а	7,6 [6,1; 7,8]	7,6 [6,1; 7,8]	7,6 [6,1; 7,8]
	2b	7,3 [6,0; 9,0]	6,8 [6,0; 8,2]	6,1 [4,9; 7,7]

Продолжение таблицы 10

Показатели	Группы	Этапы исследования		
		I	II	III
MV, л/мин	2a	9,8 [9,5; 9,8]	9,8 [9,5; 9,8]	9,8 [9,5; 9,8]
	2b	10,5 [10,1; 11,1]	10,4 [10; 11,1]	10,5 [10; 11,1]
PIP, см вод. ст.	2a	29 [28; 31]	30 [28; 31]	30 [29; 30]
	2b	30 [28; 31]	30 [29; 30]	30 [30; 30,7]
PEEP	2a	14 [14; 15]	14 [14; 15]	14 [14; 15]
	2b	14 [13; 15]	14 [13; 15]	14 [13,2; 14,7]
Clt, d, мл/см вод. ст.	2a	33,5 [33,1; 47,2]	29,4 [27,6; 37,1]	32,5 [29,3; 35,3]
	2b	36,6 [32,1; 39,2]	34,8 [33,1; 38,3]	31,6 [30,7; 35,3]
Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами на соответствующем этапе исследования.				

То есть, у пациентов с септическим шоком с благоприятным и неблагоприятным исходами параметры респираторной поддержки существенно не различались на I–III этапах исследования (в первые 5 суток ее проведения), за исключением необходимости использования несколько меньшего V_t .

Медиана концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси на I–III этапах исследования в 2a подгруппе составляла 0,5, тогда как в 2b подгруппе она была на 16,3 % большей ($p < 0,05$) (таблица 11). При этом в 2a подгруппе SpO_2 на II этапе исследования была статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в 2b подгруппе.

В тоже время значимых различий в уровнях PaO_2 , $PaCO_2$ и pH между данными подгруппами не наблюдалось.

Таблица 11 – Сравнение параметров газообмена при некротическом панкреатите, осложненном септическим шоком и ОРДС, при благоприятном и неблагоприятном исходах, Ме (Q25; Q75)

Показатели	Группы	Этапы исследования		
		I	II	III
n (1 гр /2 гр)		5/20	5/18	5/10
FiO ₂ , 0,21–1,0	2a	0,5* [0,45; 0,55]	0,5* [0,42; 0,55]	0,5*[0,42; 0,5]
	2b	0,6 [0,53; 0,6]	0,6 [0,55; 0,6]	0,6 [0,56; 0,68]
SpO ₂ , %	2a	91 [90; 91]	93*[92; 95]	93 [92; 95]
	2b	90 [88; 92,2]	90 [88; 92,2]	91 [89,2; 93,7]
PaO ₂ , мм рт. ст.	2a	88,3 [73; 88,9]	80 [77,8; 86,8]	82,9 [81,7; 87,2]
	2b	88,6 [78,4; 113,8]	93,5 [79,5; 103]	92,1 [75,5; 105,6]
PaCO ₂ , мм рт. ст.	2a	40,2 [38; 41,3]	43,2 [40,9; 44,77]	35,8 [31,5; 42,6]
	2b	39,5 [32,5; 43,5]	38,6 [34,5; 41,3]	40,5 [35,4; 43,7]
pH, ед.	2a	7,32 [7,31; 7,38]	7,2 [7,2; 7,32]	7,39 [7,37; 7,4]
	2b	7,35 [7,3; 7,39]	7,38 [7,3; 7,41]	7,33 [7,32; 7,41]
AaDO ₂ , мм рт. ст.	2a	217,9* [203,8; 255,7]	227,8* [210,3; 256,6]	204,9* [204,3; 219,8]
	2b	282,7 [247,7; 291,6]	280,4 [236,4; 300,4]	293,8 [240,1; 336,5]
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	2a	162,2 [161,6; 176,6]	168,0 [156,7; 177,7]	174,4 [159,5; 194,6]
	2b	158,3 [128,7; 184,2]	152,5 [132,5; 180,2]	141,1 [126,1; 167,7]
Примечание: * – статистически значимые различия (p < 0,05) между группами на соответствующем этапе исследования.				

Изменения уровня расстройств газообмена между 2a и 2b подгруппами, на основании AaDO₂ были однонаправленными. Так на I этапе разница в величинах AaDO₂ между данными подгруппами составляла 39,6 % (p < 0,01), а на II и III-м этапах 8,7 % и 30,3 % (p < 0,02) (204,9 мм рт. ст. и 293,8 мм рт. ст. соответственно).

Уровень различий $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ на II-м этапе составлял 10,4 %, а на III этапе – уже 29,6 % (174,4 мм рт. ст. и 141,1 мм рт. ст. соответственно).

Таким образом, у пациентов с септическим шоком с неблагоприятным исходом (в сравнении с благоприятным) в процессе проведения респираторной поддержки (в период 5-ти суток ее проведения) для обеспечения достаточной оксигенации требовалась статистически значимо более высокая FiO_2 , а также имели место более выраженные расстройства газообмена на I–III этапах исследования. Это свидетельствует об отсутствии регрессии ОРДС, что подтверждается высоким уровнем баллов по шкале LIS.

В ходе оценки взаимосвязи между ключевыми параметрами вентиляции, биомеханики дыхания и интегральным критерием газообмена (кислородного статуса) при септическом шоке обнаружено, что только при неблагоприятном исходе наблюдалась высокая прямая статистически значимая связь ($r = 0,61-0,73$) между РЕЕР и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ на всех этапах исследования (таблица 12).

При благоприятном исходе, несмотря на достаточно высокий уровень корреляции (0,4–0,99) между V_t и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; PIP и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; РЕЕР и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, ее (корреляции) значимость оказалась более 0,05. Возможно, это связано с небольшим числом наблюдений.

Таблица 12 – Уровень взаимосвязи между $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ и параметрами вентиляции при некротическом панкреатите, осложненном септическим шоком и ОРДС, при благоприятном и неблагоприятном исходах

Показатели, уровень корреляции, R	Группы	Этапы исследования		
		I	II	III
$V_t/\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	2a	0,64	0,99	0,43
	2b	0,2	0,04	0,31
PIP/ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	2a	0,64	0,68	0,4
	2b	0,38	0,17	0,56
РЕЕР/ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	2a	0,74	0,52	0,52
	2b	0,68** $p < 0,01$	0,61** $p < 0,01$	0,73** $p < 0,016$

Продолжение таблицы 12

Показатели, уровень корреляции, R	Группы	Этапы исследования		
		I	II	III
РЕЕР/ PaO ₂ /FiO ₂	2a	0,08	0,94	0,54
	2b	0,001	0,22	0,3
Примечание: ** – корреляция значима на уровне < 0,01 (2-сторонняя).				

Таким образом, при септическом шоке с неблагоприятным исходом, изменения кислородного статуса (по уровню PaO₂/FiO₂) прямо зависели только от величины РЕЕР в первые 5 суток респираторной поддержки, что косвенно подтверждало эффективность выбранных ключевых параметров ИВЛ. При прогнозируемом летальном исходе в группе септического шока РЕЕР было единственным параметром, позволяющим регулировать PaO₂/FiO₂

Длительность проведения ИВЛ между 1a и 2a подгруппами существенно не различалась (таблица 13).

Таблица 13 – Результаты проведения респираторной поддержки при некротическом панкреатите, осложненном сепсисом ОРДС, n = 94

Показатели	Группы исследования		p
	1 группа (Сепсис)	2 группа (Септический Шок)	
	1a n = 28	2a n = 5	
Длительность ИВЛ, сут; Ме, (25–75)	13 [9,75; 15]	14 [13; 15]	> 0,05
Начало вспомогательной ИВЛ, сут; Ме, (25–75)	10,8 [9,2; 13,9]	13,0 [12; 13,5]	< 0,05
Экстубация, сут; Ме, (25–75 перцентили)	12,6 [9,75; 15,25]	14,0 [13,5; 15,0]	> 0,05
Длительность нахождения в ОАР, сут; Ме (25–75)	20 [14,7; 25]	20 [17; 40]	> 0,05
Количество летальных исходов, абс. (%)	40 (58,8 %)	21 (80,7 %)	= 0,08

Перевод на вспомогательную ИВЛ (ВИВЛ) осуществляли у 33 (35,9 %) пациентов (1-я группа – 28 (41,2 %) случаев, 2-я – 5 (19,2 %) наблюдений) при улучшении газообмена (SpO₂ ≥ 95 %, PaO₂ > 70 мм рт. ст. при FiO₂ ≤ 0,4),

нормализации механических свойств легких, положительной динамике на рентгенограмме органов грудной клетки.

В 1-й группе начать отмену респираторной поддержки оказалось возможным в среднем на 16,9 % ($p < 0,05$) ранее, чем во 2-й группе. Однако, у пациентов с благоприятным исходом значимой разницы во времени экстубации между исследуемыми группами не выявлено, равно как и в длительности нахождения в ОАР (см. таблицу 13).

В ходе оценки выраженности расстройств биомеханики дыхания и газообмена перед летальным исходом в сравнении с их сдвигами после перевода на ИВЛ (I этап) выявлено, что у пациентов 1b подгруппы статистически значимо увеличивались баллы по шкале LIS на 19,4 % ($p < 0,02$), уровня PIP (14,7 %, $p < 0,05$) и снижению Clt,d на 20,1 % ($p < 0,01$) (таблица 14).

Таблица 14 – Оценка динамики механических свойств легких и газообмена при переводе на ИВЛ и на претерминальном этапе, Ме (Q25; Q75)

Параметры	Группы сравнения			
	1b подгруппа, n = 40		2b подгруппа, n = 20	
	I	IV	I	IV
LIS, баллы	3,0*[2,5; 3,5]	4 [3,8; 4,0]	4 [3,3; 4,0]	3,5 [3,0; 4,0]
Vt, мл/кг	6,8 [6,5; 8,7]	7,6 [6,9; 8,0]	7,3 [6,0; 9,0]	7,2 [6,2; 8,8]
MV, л/мин	10,2 [9,6; 10,8]	9,9 [9,3; 10,4]	10,5 [10,1; 11,1]	10,4 [9,9; 11,1]
PIP, см вод. ст.	26*[22,0; 28,0]	29 [27, 7; 32]	30 [28; 31]	31,0 [30,0; 32,0]
PEEP	12,0*[10,7; 14,0]	13 [11,7; 14]	14 [13; 15]	14,5 [13; 15]
Clт,d мл/см H ₂ O	45,8* [36,6; 59,8]	34,8 [29,8; 40,3]	36,6 [32,1; 39,2]	33,7 [30,3; 37,9]
FiO ₂ , 0,21–1,0	0,48* [0,45; 0,55]	0,6 [0,58; 0,62]	0,6 [0,53; 0,6]	0,6 [0,6; 0,7]
SpO ₂ , %	96* [92,7; 98]	91,5 [89; 94,7]	90 [88; 92,2]	89,5 [87; 91,5]
PaO ₂ , мм рт. ст	92,7 [88,1; 103,5]	92,8 [88,5; 101,7]	88,6 [78,4; 113,8]	89 [67,3; 99,3]

Продолжение таблицы 14

Параметры	Группы сравнения			
	1b подгруппа, n = 40		2b подгруппа, n = 20	
	I	IV	I	IV
PaCO ₂ , мм рт. ст.	37,2 [29,4; 41,2]	37,7 [30,1; 42,3]	39,5 [32,5; 43,5]	40,1 [35,4; 44,5]
pH, ед.	7,42*[7,39; 7,46]	7,38 [7,29; 7,46]	7,35 [7,3; 7,39]	7,35 [7,29; 7,41]
AaDO ₂ , мм рт. ст.	202* [176; 229]	285 [259; 316]	282,7 [247,7; 291,6]	289,6 [274; 348]
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	196,6* [175; 221,5]	152 [118,7; 173,3]	158,3 [128,7; 184,2]	139,3 [121,6; 158,4]
Примечания: 1. * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) на I и IV этапах исследования в соответствующих группах; 2. p1-6* – статистически значимое различие между I и IV этапами исследования; ($p < 0,05$).				

Также (в сравнении с I этапом) требовалось увеличение концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси на 27,1 % ($p < 0,002$), SpO₂ уменьшалась на 5,2 % ($p < 0,05$), что приводило к возрастанию AaDO₂ на 15,1 % ($p < 0,05$) и снижению PaO₂/FiO₂ на 25,9 % ($p < 0,02$).

Во 2b подгруппе на претерминальном этапе исследования (в сравнении с I этапом) имелась лишь тенденция к нарастанию тяжести повреждения легких по шкале LIS, возрастание PIP (на 7,2 %). Динамический легочно-торакальный комплайнс в сравнении с I этапом практически не изменялся, но FiO₂, необходимая для обеспечения достаточной оксигенации, увеличивалась в среднем на 8,6 % ($p < 0,05$) и, соответственно, AaDO₂ – на 49,3 % ($p < 0,02$) и PaO₂/FiO₂ – на 10,9 %.

При сравнении исходных параметров, у пациентов с неблагоприятным исходом при сепсисе (1b) и септическом шоке (2b) определено, что пациенты подгруппы 2b имели в среднем на 13,4 % ($p < 0,05$) более высокий уровень повреждения легких по шкале LIS (в сравнении с 1b), уровень PIP – на 18,7 %

($p < 0,05$), величину PEEP – на 11,5 % ($p < 0,05$), а также меньший Clt,d (на 31,1 %, $p < 0,001$).

При этом для обеспечения достаточной оксигенации в 2b подгруппе требовалась концентрация кислорода в среднем на 20,8 % большая ($p < 0,02$), чем в 1b подгруппе (0,6 [0,53; 0,6] и 0,48 [0,45; 0,55] соответственно. Поэтому и расстройства газообмена значимо отличались на I этапе исследования: AaDO₂ на 15,1 % ($p < 0,05$), PaO₂/FiO₂ – на 19,6 % ($p < 0,05$).

Однако, на претерминальном этапе существенных различий между 1b и 2b подгруппами не обнаружено.

Таким образом, на I этапе между данными подгруппами имелись статистически значимые различия в сдвигах биомеханики дыхания и газообмена, а на претерминальном этапе эти различия исчезали.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Известно, что у больных с острым панкреатитом возникновение ОРДС происходит вторично под действием комбинации медиаторов синдрома системной воспалительной реакции и энзимных панкреатических медиаторов с частотой 10–25 % и ассоциированной летальностью до 60 % [38]. Проведенное исследование позволило конкретизировать, что у больных с некротическим панкреатитом, осложненным сепсисом и ОРДС, независимо от тяжести сепсиса, исхода течения заболевания (благоприятный или неблагоприятный) имеет место выраженное повреждение легких в виде ОРДС (оценка по шкале LIS > 2,5 баллов). При этом наблюдалась только тенденция к меньшей тяжести повреждения легких по шкале LIS у пациентов сепсисом с благоприятным исходом (1a подгруппа) по отношению к септическому шоку (2a группа).

В процессе интенсивной терапии возникали определенные трудности в снижении проявлений ОРДС у больных с некротическим панкреатитом. У пациентов с септическим шоком с благоприятным исходом удавалось не допускать прогрессирования тяжести ОРДС, что подтверждалось динамической оценкой по шкале LIS (3,0–3,0–3,0 балла).

При сепсисе с неблагоприятным исходом (в сравнении с благоприятным) тяжесть ОРДС по шкале LIS статистически значимо возрастала к 5-м суткам проведения респираторной поддержки ($3,3 \pm 0,6$) балла, и ($2,3 \pm 0,8$) балла соответственно). В тоже время, при септическом шоке с неблагоприятным исходом (в сравнении с благоприятным), тяжесть ОРДС по шкале LIS, в среднем, была на 16,3 % выше с момента начала ИВЛ.

Следует констатировать, что для обеспечения достаточной оксигенации ($PaO_2 \geq 80$ мм рт. ст.) в процессе респираторной поддержки, не удавалось выполнять требования концепции «безопасной» (протективной) ИВЛ [17] и следовать так называемым «Берлинским дефинициям по ОРДС» (2012) [110]. В частности, только у 7 человек из подгруппы 1а был достигнут целевой V_t 6 мл/кг. При этом, при благоприятном исходе, у пациентов с септическим шоком для поддержания адекватного V_t и MV уже с момента начала респираторной поддержки использовался PIP в среднем на 16,0 % больший ($p < 0,05$), чем при сепсисе. Отсутствие различий в ключевых параметрах респираторной поддержки при сепсисе (за исключением PEEP и тенденции к более высокому уровню динамического легочно-торакального комплайенса при благоприятном исходе). В тоже время, при септическом шоке с благоприятным и неблагоприятным исходами, параметры респираторной поддержки вообще практически не различались в первые 5 суток ее проведения.

При благоприятном исходе, в течение первых 5-ти суток от начала проведения респираторной поддержки, у пациентов с септическим шоком имели место более значимые расстройства газообмена в легких (по $AaDO_2$ и PaO_2/FiO_2) по отношению к сепсису.

Полученные нами данные по уровню расстройств газообмена, согласуются с результатами T. Salomone et al. (2002), которые показали, что у пациентов с некротическим панкреатитом, имевших одышку, $AaDO_2$ возрастала в 2–3 раза, отношение PaO_2/FiO_2 снижалось на 40–50 % в сравнении с нормативными показателями [237]. Более того, еще в 1980 г. при оценке респираторной функции у 14 пациентов с некротическим панкреатитом (не имевших в анамнезе сердечных

и респираторных заболеваний в среднем возрасте 40 лет) было установлено, что при возникновении ОРДС, который развивался в течение 48 ч после поступления пациентов, среднее PaO_2 составляло от 64,5 мм рт. ст., до 36,5 мм рт. ст.

Оценка взаимосвязи между ключевыми параметрами вентиляции, биомеханики дыхания и интегральным критерием кислородного статуса (PaO_2/FiO_2) показала, что при сепсисе с благоприятным исходом положительные изменения кислородного статуса прямо зависели от уровней V_t и PIP, начиная с третьих суток проведения респираторной поддержки, а на 5-е сутки еще и от величины РЕЕР; тогда как при неблагоприятном исходе такой четкой взаимосвязи не обнаружено. При септическом шоке обнаружено, что только при неблагоприятном исходе наблюдалась высокая прямая статистически значимая связь ($r = 0,61-0,73$) между РЕЕР и PaO_2/FiO_2 на всех этапах исследования.

Длительность проведения ИВЛ при благоприятном исходе не зависела от тяжести сепсиса. При этом, несмотря на возможность более ранней отмены ИВЛ у пациентов с сепсисом (на 16,9 % ранее, чем при септическом шоке, $p < 0,05$), время экстубации значимо не различалось.

Анализ возможного влияния уровня расстройств биомеханики дыхания и газообмена на возникновение летального исхода (развитие критической гипоксемии, $PaO_2/FiO_2 < 75$ мм рт. ст.) показал, что при неблагоприятном исходе (в сравнении с этапом начала РП), при сепсисе величина LIS увеличивалась до 3,7 баллов, что свидетельствовало о прогрессировании ОРДС, тогда как при септическом шоке имела лишь тенденция к нарастанию тяжести повреждения легких по шкале LIS.

Однако жесткость параметров ИВЛ хоть и несколько возрастала, но не выходила за рамки концепции «безопасной» (протективной) ИВЛ, а динамический легочно-торакальный комплайнс, в среднем, не снижался до критического уровня (менее 20 мл/см вод. ст), а расстройства кислородного статуса были достаточно выраженными, но не достигали уровня «запредельной» гипоксемии ($PaO_2/FiO_2 < 75$ мм рт. ст.).

При сепсисе и септическом шоке с неблагоприятным исходом,

действительно, происходило нарастание сдвигов газообмена (увеличение $AaDO_2$ на 15,1 % и снижение PaO_2/FiO_2 на 25,9 %, $AaDO_2$ на 49,3 % и PaO_2/FiO_2 на 10,9 % соответственно). Также при начале проведения ИВЛ между сепсисом и септическим шоком имелись статистически значимые различия в сдвигах биомеханики дыхания и газообмена, а перед летальным исходом эти различия нивелировались.

Таким образом, получены однонаправленные тенденции к изменениям газообмена. При этом следует констатировать, что расстройства газообмена, независимо от тяжести сепсиса, перед летальным исходом были достаточно выраженными.

ГЛАВА 4 ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ДОСТАВКИ И ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКРОТИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ И ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

В данной главе представлены результаты сравнительной оценки состояния доставки и потребления кислорода (CaO_2 , CvO_2 , $C(a-v) O_2$, DO_2 , VO_2 , O_2ER) при различной степени тяжести сепсиса у 94-х больных с деструктивными формами панкреатита и острым респираторным дистресс-синдромом.

Сравнение осуществлялось между пациентами сепсисом и септическим шоком:

- при благоприятном исходе (1а подгруппа ($n = 28$) и 2а подгруппа ($n = 5$) соответственно),
- при неблагоприятном исходе (1b подгруппа ($n = 40$) и 2b подгруппа ($n = 21$) соответственно);
- а также при благоприятном и неблагоприятном исходах при сепсисе (1а и 1b подгруппы соответственно) и септическом шоке (2а и 2b подгруппы соответственно).

При благоприятном исходе у пациентов 2а подгруппы АДс было статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в 1а подгруппе на 37,8 % – 26,7 % – 23,1 % соответственно (таблица 15). На этапах исследования АДср также значительно отличалась ($p < 0,02$) между данными подгруппами (на 24,7 % – 29,5 %, 20,5 % соответственно), однако, среднее артериальное давление было выше 65 мм рт. ст., за исключением 2а подгруппы на III этапе исследования. При этом в 1а подгруппе наблюдалась статистически значимо меньшая величина ЧСС ($p < 0,05$) в сравнении с 2а подгруппой на I–III этапах исследования (21,2 % – 17,6 % – 17,6 % соответственно).

Таблица 15 – Динамика показателей кровообращения на этапах проведения гемодинамической поддержки у пациентов с сепсисом и септическим шоком при благоприятном исходе, Ме (Q25; Q75)

Показатели	Группы	Этапы исследования		
		I	II	III
АДс, мм рт. ст.	1а	112,5* [110; 120] p1-3*, p1-4*, p1-5*	116,0* [110; 120] p2-3*	118,5* [113,7; 130]
	2а	70,0 [70; 70] p1-3*, p1-4*, p1-5*	85,0 [80; 90] p2-4*, p2-5*	90,0 [80; 100] p3-5*
АДд, мм рт. ст.	1а	75,0*[67,5; 80]	75,0*[70; 80]	75,0*[70; 75]
	2а	50,0 [50; 55] p1-4*, p1-5*	60,0 [50; 60] p2-4*, p2-5*	60,0 [60; 60] p3-5*
АДср, мм рт. ст.	1а	89,0*[76; 90]	88,0*[83; 90,7]	88,0*[83; 90]
	2а	67,0 [57;70] p1-4*, p1-5*	62,0 [60; 73] p2-4*, p2-5*	70,0 [57; 83] p3-4*, p3-5*
ЧСС, уд/мин	1а	104,0* [95; 118,5] p1-4*, p1-5*	99,5* [94,7; 108,5]	99,5* [89,7; 112]
	2а	126,0 [124; 135] p1-4*, p1-5*	117,0 [114; 126] p2-5*	117,0 [112; 125] p3-5*
ЦВД, мм вод. ст.	1а	50,0 [40; 70] p1-4*, p1-5*	65,0 [37,5; 75,7]	65,0 [57,5; 90]
	2а	50,0 [40; 60] p1-2*,p1-4*, p1-5*	80,0 [60; 90]	70,0 [70; 80]

Продолжение таблицы 15

Показатели	Группы	Этапы исследования		
		I	II	III
СИ л/(мин м ²)	1а	3,9 [3,0; 4,9]	4,1 [3,3; 4,5]	4,1 [3,5; 4,5]
	2а	4,3 [3,7; 4,9]	4,3 [4,1; 4,7]	4,1 [3,7; 4,3]
Примечания: 1. * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами на соответствующем этапе исследования; 2. p1-2*, p1-3* – статистически значимое различие между 1, 2, 3 этапами исследования; 3. 2-3* – статистически значимое различие между 2, 3 этапами исследования; ($p < 0,05$).				

Уровень ЦВД существенно не различался между исследуемыми подгруппами на всех этапах исследования.

У пациентов 1а подгруппы (в сравнении с 2а подгруппой) имел место значимо более высокий уровень АД, меньшая ЧСС.

Величина гемоглобина между исследуемыми подгруппами существенно не различалась, за исключением I этапа исследования, когда в 2а подгруппе его уровень составил 125,5 [97,7; 133,5] г/л, что на 25,9 % больше, чем 1а подгруппе ($p < 0,05$) (таблица 16).

На всех этапах исследования содержание кислорода в артериальной крови между группами существенно не различалось, но была ниже средне нормативных значений (17–20 мл/100 г крови).

Также на всех этапах исследования не наблюдалось статистически значимой разницы в величинах $S(a-v)O_2$ между исследуемыми подгруппами, а ее уровень варьировал в пределах средне нормативных значений (3–6 мл/100 г крови).

Доставка кислорода у пациентов 1а подгруппы оказалась, в среднем, менее 520 мл/мин/м² (норма 520–600 мл/мин/м²). Гемодинамическая поддержка позволяла, несмотря на достаточно невысокий уровень Hb, обеспечить на всех этапах исследования 2а подгруппы достаточный уровень DO_2 . Однако, статистически значимой разницы в уровнях доставки кислорода не обнаружено.

Таблица 16 – Изменение показателей доставки и потребления кислорода у пациентов с сепсисом и септическим шоком при благоприятном исходе, Ме (Q25; Q75)

Показатели	Группы	Этапы исследования		
		I	II	III
Hb, г/л	1a	96,5 [84,5; 115,5]	93,5 [83,5; 104]	89,5 [81,7; 103]
	2a	121,5 [97,7; 133,5] p1-3*, p1-4*	103,0 [94; 120]	90,0 [89;118]
CaO ₂ , мл/100 г крови	1a	13,0 [10,9; 15,3]	12,3 [10,9; 14,5]	12,6 [11,2; 14,5]
	2a	15,5 [12,5; 17,2]	13,3 [12,6; 15,5]	11,9 [11,8;15,1]
CvO ₂ , мл/100 г крови	1a	8,8 [7; 9,7]	8,7 [7,8; 10,1]	8,5 [7,7; 9,3]
	2a	10,9 [8,7; 12,1]	9,9 [9,4; 11,3]	9,6 [8,3; 11,8]
C(a-v)O ₂ , мл/100 г крови	1a	4,3 [3,2; 5,3]	4,8 [3,5; 6,1]	4,8 [3,3; 11,4]
	2a	4,5 [3,8; 5,1]	5,3 [3,7; 5,7]	4,3 [3,8; 5,6]
DO ₂ , мл/мин/м ²	1a	462,3 [394,3; 681,5]	517,2 [411,6; 662,3]	476,0 [442,7; 619,6]
	2a	576,2 [487,9; 674,9]	604,5 [578; 620,3]	605,8 [489,6; 619,7]
VO ₂ ,мл/мин/м ²	1a	161,5 [128; 233,3] p1-5*	146,7 [134,7; 241,9] p2-5*	132,5 [132,2; 226,7]
	2a	169,6 [151,3; 200,8]	211,7 [174; 250,1] p2-5*	195,9 [178,9; 245,2]

Продолжение таблицы 16

Показатели	Группы	Этапы исследования		
		I	II	III
O ₂ ER, %	1a	34,8 [31,3; 36,6] p1-5*	31,6 [28,7; 35,8]	28,2 [27,3; 34,4]
	2a	31,0 [29,8; 32,5] p1-5*	28,6 [28,3; 30,1]	28,6 [28,2; 29,7]
Примечания: 1. * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами на соответствующем этапе исследования; 2. p1-2*, p1-3* – статистически значимое различие между 1, 2, 3 этапами исследования; 3. p2-3* – статистически значимое различие между 2,3 этапами исследования; ($p < 0,05$).				

Потребление кислорода в исследуемых подгруппах было различным. Так в 1a подгруппе данный параметр на всех этапах исследования, в среднем, не превышал 161,5 мл/мин/м² (I этап) и был меньшим в сравнении с 2a подгруппой на II (44,3 %), III (47,8 %) этапах исследования (норма 110–170 мл/мин/м²).

В тоже время, существенной разницы в уровне экстракции кислорода тканями между 1a и 2a подгруппами на всех этапах исследования не обнаружено. Однако, как в 1a, так и в 2a подгруппах величина O₂ER к III этапу исследования уменьшалась (в сравнении с исходным уровнем) на 25,3 % и 17,8 % соответственно ($p < 0,02$) (см. таблицу 16).

Таким образом, пациенты 1a и 2a подгрупп не имели различий в уровне содержания кислорода в артериальной крови (но она была ниже средне нормативных значений), SvO₂, C(a-v)O₂. Однако у 1a подгруппы имело место (в сравнении с 2a подгруппой) меньшее потребление кислорода при отсутствии значимых различий в уровнях экстракции кислорода тканями.

При сравнении параметров гемодинамики у пациентов с сепсисом при благоприятном (1a подгруппа) и неблагоприятном (1b подгруппа) исходах не выявлено значимых различий в уровнях АДс, АДд, АДср на I–III этапах исследования, за исключением АДср на II этапе исследования (таблица 17). В то

же время величина ЧСС у пациентов 1a подгруппы была статистически значимо меньше, чем в 1b подгруппе ($p < 0,05$; 12,2 % – 17,2 % – 15,6 % соответственно).

Таблица 17 – Сравнение параметров кровообращения у пациентов с некротическим панкреатитом, осложненным сепсисом и ОРДС, при благоприятном и неблагоприятном исходах, Me (Q25; Q75)

Показатели	Группы	Этапы исследования		
		I	II	III
АДс, мм рт. ст.	1a	112,5 [110; 120]	116 [110; 120]	118,5 [113,7; 130]
	1b	110 [103,7; 120]	110 [100; 127]	110 [100; 120]
АДд, мм рт. ст.	1a	75 [67,5; 80]	75 [70; 80]	75 [70; 75]
	1b	70 [60; 80]	70 [60; 80]	70 [62,5; 78,7]
АДср, мм рт. ст.	1a	89 [76; 90]	88*[83; 90,7]	88*[83; 90]
	1b	83,9 [74;90]	83,470 [73,5; 88]	82,870 [77; 89,2]
ЧСС, уд/мин	1a	104*[95; 118,5]	99,5*[94,7; 108,5]	99,5 [89,7; 112]
	1b	119 [103; 130]	120 [110; 130]	120 [112; 126]
ЦВД, мм вод. ст.	1a	50 [40; 70]	65 [37,5; 75,7]	65 [57,5; 90]
	1b	68,670 [40; 82]	50 [47,5; 90]	70 [45; 90]
СИ л/(мин м ²)	1a	3,9[3,0;4,9]	4,1 [3,3; 4,5]	4,1 [3,5; 4,5]
	1b	4,3 [3,7; 5,1]	4,6 [3,3; 5,1]	4,4 [3,1; 5,1]
Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами на соответствующем этапе исследования.				

Уровни ЦВД, между данными подгруппами также существенно не различались. То есть, на первых трех этапах исследования, у пациентов 1a подгруппы в сравнении с 1b подгруппой отличия выражались лишь в значимо меньшей величине ЧСС.

На I–III этапах исследования содержание кислорода в артериальной крови между 1a и 1b подгруппами практически не различалось, тогда как величина SvO_2 на II этапе исследования в 1a подгруппе была на 11,8 % выше, чем в 1b подгруппе ($p < 0,05$; 8,6 [7,8; 10,1] мл/100 г крови и 7,2 [6,8; 8,5] мл/100 г крови соответственно) (таблица 18).

Таблица 18 – Сравнение параметров доставки и потребления кислорода у пациентов с некротическим панкреатитом, осложненным сепсисом и ОРДС, при благоприятном и неблагоприятном исходах, Ме (Q25; Q75)

Показатели	Группы	Этапы исследования		
		I	II	III
Hb, г/л	1a	96,5* [84,5; 115,5]	93,5 [83,5; 104]	89,5 [81,7; 103]
	1b	96 [83,5; 103,5]	92 [85,7; 102,5]	96 [86; 104,7]
CaO ₂ , мл/100 г крови	1a	13 [10,9; 15,3]	12,28 [10,9; 14,5]	12,56 [11,2; 14,5]
	1b	12,9 [11,5; 13,8]	12,4 [11,5; 13,4]	12,7 [11,7; 13,4]
CvO ₂ , мл/100 г крови	1a	8,78 [7; 9,7]	8,6*[7,8; 10,1]	8,5 [7,7; 9,3]
	1b	8,3 [7,3; 9,4]	7,2 [6,8; 8,5]	8,2 [7,5; 9,0]
C(a-v)O ₂ , мл/100 г крови	1a	4,3 [3,2; 5,3]	6,1*[3,5; 6,8]	7,4*[3,3; 11,4]
	1b	4,6 [4,1; 4,9]	4,5 [4,1; 5,5]	4,6 [4,0; 5,4]
DO ₂ , мл/мин/м ²	1a	462,3 [394,3; 681,5]	517,2 [411,6; 662,3]	476 [442,7; 619,6]
	1b	554,6 [444,8; 665,2]	550,6 [399; 683]	538 [425; 654]
VO ₂ , мл/мин/м ²	1a	161,5 [128; 233,3]	146,7 [134,7; 241,9]	132,5 [132,2; 226,7]
	1b	232 [165,5; 277]	243 [167,4; 367]	237,4 [173; 413,5]
O ₂ ER, %	1a	34,8 [31,3; 36,6]	31,6*[28,7; 35,8]	28,2*[27,3; 34,4]
	1b	35,4 [32,9; 40,6]	37,6[33,1; 40,7]	34,8 [31,1; 38,1]
Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами на соответствующем этапе исследования.				

Однако, артерио-венозная разница по кислороду в 1a подгруппе возрастала на II и III этапах исследования на 24,5 % ($p < 0,02$) и 57,5 % ($p < 0,01$) в сравнении с 1b подгруппой, у которой данная величина оставалась практически на одном уровне. Вероятно, что это свидетельствует о том, что возрастание артерио-венозной разницы по кислороду характерно для благоприятного исхода, связанного со способностью организма регулировать потребление кислорода.

Но величина DO₂ в обеих подгруппах была на первых трех этапах

исследования в пределах средне нормативных значений и значимо не различалась между данными подгруппами.

В тоже время, уровень VO_2 в 1b подгруппе уже на I этапе исследования был выше на 15,5 %, тогда как на II и III этапах эта разница составляла уже 39,4 % и 38,2 % соответственно. Однако в обеих подгруппах потребление кислорода было выше, чем средне нормативные значения.

Высокое потребление кислорода, особенно в 1b подгруппе, подтверждалось и статистически значимо большим уровнем O_2ER на II и III этапах исследования (в сравнении с 1a подгруппой на 15,8 % и 16,8 % соответственно, $p < 0,05$).

То есть, сравнительный анализ позволил выявить, что у пациентов 1b подгруппы (в сравнении с 1a подгруппой) на II–III этапах исследования имелся значимо более высокий уровень O_2ER , а также тенденция к более высокому потреблению кислорода тканями.

При сравнении параметров гемодинамики у пациентов с септическим шоком при благоприятном (2a подгруппа) и неблагоприятном (2b подгруппа) исходах не выявлено значимых различий в уровнях АДс, АДд, АДср, ЧСС, ЦВД, за исключением АДср на I этапе исследования (8,9 %, $p < 0,05$) (таблица 19).

То есть, на первых трех этапах исследования различий в показателях кровообращения практически между 2a и 2b подгруппами не обнаружено.

На I–III этапах исследования показатели Hb , содержания кислорода в артериальной крови между 2a и 2b подгруппами практически не различались (таблица 20), тогда как величина CvO_2 на II этапе в 2a подгруппе была на 22,2 % выше, чем в 2b подгруппе ($p < 0,05$; 9,9 [9,4; 11,3] мл/100 г крови и 8,1 [7,3; 8,9] мл/100 г крови соответственно).

Значимых различий в уровнях C(a-v)O_2 между данными подгруппами не обнаружено.

Доставка кислорода хоть и несколько различалась на II–III этапах между 2a и 2b подгруппами (8,8 % и 11,7 % соответственно), но в обеих подгруппах была практически в пределах средне нормативных значений.

В тоже время, уровень VO_2 в 2b подгруппе на I этапе исследования был

выше на 40,5 %, но на II и III этапах, наоборот, в 2a подгруппе данный показатель был большим, чем в 2b подгруппе (на 12,9 % и 37,9 % соответственно), но без статистически значимой разницы.

Таблица 19 – Сравнение параметров кровообращения у пациентов с некротическим панкреатитом, осложненным септическим шоком и ОРДС, при благоприятном и неблагоприятном исходах, Me (Q25; Q75)

Показатели	Группы	Этапы исследования		
		I	II	III
АДс, мм рт. ст.	2a	70,0 [70; 70]	85,0 [80; 90]	90,0 [80; 100]
	2b	80,0 [70; 90]	80,0 [62,5; 100]	80,0 [70; 100]
АДд, мм рт. ст.	2a	50,0 [50; 55]	60,0 [50; 60]	60,0 [60; 60]
	2b	60,0 [50; 60]	57,5 [46,2; 60]	60,0 [50; 60]
АДср, мм рт. ст.	2a	67,0*[57; 70]	62,0 [60; 73]	70,0 [57; 83]
	2b	73,0 [73; 83]	71,5 [67,7; 80,5]	70,0 [67,5; 80,7]
ЧСС, уд/мин	2a	126,0 [124; 135]	117,0 [114; 126]	117,0 [112; 125]
	2b	126,0 [120; 130]	120,5 [116; 128,7]	125,5 [107; 133,5]
ЦВД, мм вод. ст.	2a	50,0 [40; 60]	80,0 [60; 90]	70,0 [70; 80]
	2b	60,0 [50; 80]	85,0 [70; 92,5]	80,0 [65; 85]
СИ л/(мин м ²)	2a	4,3 [3,7; 4,9]	4,3 [4,1; 4,7]	4,1 [3,7; 4,3]
	2b	4,0 [3,4; 4,7]	4,2 [3,5; 4,7]	4,8 [3,9; 5,1]
Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами на соответствующем этапе исследования.				

Экстракция кислорода тканями на II–III этапах также в 2b подгруппе на 13,6 % и 12,6 % соответственно была большей, чем в 2a подгруппе, но без статистически значимых различий.

То есть, сравнительный анализ позволил выявить, что у пациентов 2b подгруппы (в сравнении с 2a подгруппой) на II–III этапах исследования имелась тенденция к более низкой доставке кислорода, низкой VO_2 и более высокой O_2ER .

В ходе оценки показателей кровообращения, доставки и потребления кислорода перед летальным исходом (IV этап), в сравнении с их величинами

после перевода на ИВЛ (I этап) выявлено, что у пациентов 1b подгруппы наблюдались: снижение среднего АД на 23,6 % ($p < 0,01$), увеличение ЧСС на 15,4 % ($p < 0,05$), и увеличение SvO_2 на 7,2 % ($p < 0,05$) (таблица 21). В тоже время (в сравнении с первым этапом) имела место лишь тенденция к возрастанию $S(a-v)O_2$, DO_2 , VO_2 и экстракции кислорода тканями (O_2ER , норма 20–30 %).

Таблица 20 – Сравнение параметров доставки и потребления кислорода у пациентов с некротическим панкреатитом, осложненном септическим шоком и ОРДС, при благоприятном и неблагоприятном исходах, Ме (Q25; Q75)

Показатели	Группы	Этапы исследования		
		I	II	III
Hb, г/л	2a	121,5 [97,7; 133,5]	103,0 [94; 120]	90,0 [89; 118]
	2b	116,0 [93,2; 139]	94,0 [87; 100,7]	96,5 [83,7; 103,7]
CaO_2 , мл/100 г крови	2a	15,5 [12,5; 17,2]	13,3 [12,6; 15,5]	11,9 [11,8; 15,1]
	2b	14,0 [10,7; 17,3]	12,0 [11,2; 13]	12,3 [10,9; 13,2]
SvO_2 , мл/100 г крови	2a	10,9 [8,7; 12,1]	9,9*[9,4; 11,3]	9,6 [8,3; 11,8]
	2b	9,9 [7,9; 11,6]	8,1 [7,3; 8,9]	8,0 [6,4; 8,8]
$S(a-v)O_2$, мл/100 г крови	2a	4,5 [3,8; 5,1]	5,3 [3,7; 5,7]	4,3 [3,8; 5,6]
	2b	5,8 [4,2 ;8,1]	4,2 [3,3; 5,2]	3,8 [3,1; 4,9]
DO_2 , мл/мин/м ²	2a	576,2 [487,9; 674,9]	604,5 [578; 620,3]	605,8 [489,6; 619,7]
	2b	588,6 [475,8; 676,7]	555,5 [434,9; 610,9]	542,2 [422,6; 595,9]
VO_2 , мл/мин/м ²	2a	169,6 [151,3; 200,8]	211,7 [174; 250,1]	195,9 [178,9; 245,2]
	2b	238,3 [207,8; 348,9]	187,5 [144,2; 218,5]	142,1 [132,1; 216,4]
O_2ER , %	2a	31,0 [29,8; 32,5]	28,6 [28,3; 30,1]	28,6 [28,2; 29,7]
	2b	33,8[30,8; 37,6]	32,5 [31,1; 34,9]	32,2 [29,5; 39,4]
Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами на соответствующем этапе исследования.				

В 2b подгруппе на IV-м этапе исследования (в сравнении с I этапом) имелись статистически значимые изменения АДср (на 23,7 %, $p < 0,02$), тенденция к возрастанию ЧСС, снижение SvO_2 (на 30,3 %, $p < 0,01$), но значимых изменений показателей доставки и потребления кислорода не отмечалось.

Таблица 21 – Оценка динамики показателей кровообращения, доставки, потребления кислорода при переводе на ИВЛ и претерминальном этапе, Ме (Q25; Q75)

Параметры	Группы сравнения			
	1b подгруппа, n = 40		2b подгруппа, n = 20	
	I этап	IV этап	I этап	IV этап
АДср, мм рт. ст.	83,9 [74; 90]* p1-6*	64 [56,5; 73]	73 [70; 83] p1-6*	54 [47; 68]
ЧСС, уд/мин	119 [103; 130] p1-6*	136,5 [130,7; 140]	126 [120; 130]	134 [118,250; 148,5]
ЦВД, мм вод. ст.	68,670 [40; 82]	67,8 [54; 73]	60 [50;80]	55 [50; 58]
CaO ₂ , мл/100 г крови	12,9 [11,5; 13,8]	12,3 [10,4; 13,4]	14 [10,7; 17,3]	12 [10,5; 13,5]
SvO ₂ , мл /100 г крови	8,3 [7,3; 9,4]* p1-6*	7,4* [6,8; 8,9]	9,9 [7,9; 11,6] p1-6*	7,7 [6,3; 8,4]
C(a-v)O ₂ , мл/100 г крови	4,6 [4,1; 4,9]*	5,1*[3,8; 6,1]	5,8 [4,2; 8,1]	5,2 [2,9; 7,2]
DO ₂ , мл/мин/м ²	554,6 [444,8; 665,2]	629 [523,7; 772]	588,6 [475,8; 676,7]	595 [493,3; 638]
VO ₂ , мл/мин/м ²	232 [165,5; 277]	289 [193,3; 413]	238,3 [207,8; 348,9]	221,2 [156; 305]
O ₂ ER, %	35,4 [32,9; 40,6]	40,5 [32,6; 44,4]	33,8 [30,8; 37,6]	39,2 [28,9;4 5,4]

Примечание:

1. * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) на I и IV этапах исследования между соответствующими (исследуемыми) группами;

2. p1-6* – статистически значимое различие между I и IV этапами исследования; ($p < 0,05$).

В то же время, АДср у пациентов 1b подгруппы на I этапе было на 10,4 % выше ($p < 0,05$), чем в 2b подгруппе (83,9 [74; 90] мм рт. ст. и 73 [70; 83] мм рт. ст. соответственно), тогда как на претерминальном этапе этих отличий не наблюдалось.

Обнаружено, что SvO_2 в 1b подгруппе, как на I, так и на претерминальном этапах был статистически значимо большим ($p < 0,05$), чем в 2b подгруппе (на 19,3 % и 10,4 % соответственно). Соответственно, $C(a-v)O_2$ в 2b подгруппе была выше, чем в 1b подгруппе ($p < 0,05$; на 57,8 % и 20,8 % соответственно). Однако, значимых различий на I и IV этапах исследования в величинах DO_2 , VO_2 , O_2ER не выявлено.

То есть, у пациентов 1b подгруппы (в сравнении с 2b подгруппой) на I этапе выявлялись более высокие уровни АДср, SvO_2 , $C(a-v)O_2$; а на IV этапе SvO_2 и $C(a-v)O_2$.

4.1 Оценка результатов интенсивной терапии и факторы риска неблагоприятного исхода больных при панкреатогенном сепсисе

При поступлении в ОАР тяжесть состояния больных по шкале APACHE II в 1a подгруппе составляла 12,5 [9,0; 18,0] баллов, в 1b подгруппе – 18,5 [18,0; 22,0] баллов, что статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в 1a подгруппе; в 2a подгруппе – 22,0 [21,0; 24,0], в 2b – 26,0 [24,0; 28,0] (при отсутствии значимой разницы между подгруппами). Тяжесть состояния по шкале APACHE II в 2a подгруппе была в 1,8 раза большей, чем в 1a подгруппе ($p < 0,01$); а в 2b подгруппе в 1,4 раза, чем в 1b подгруппе ($p < 0,05$). При этом пациенты имели различную степень проявления СПОН (таблица 22).

Оценка проявлений органных дисфункций показала, что у больных 1a подгруппы оценка тяжести их проявлений по шкале SOFA составляла в среднем 4,0 [3,0; 6,0] балла, тогда как в 2a подгруппе она была в 2 раза больше ($p < 0,05$), чем в 1a подгруппе.

В процессе проведения интенсивной терапии в 1a подгруппе уже на втором

этапе оценка по шкале SOFA снизилась в среднем до 3,5 баллов; тогда как в 2а подгруппе на всех этапах исследования оставалась равной 8,0 баллов.

Таблица 22 – Динамика тяжести состояний пациентов исследуемых групп n = 94, Me (Q25; Q75)

Шкалы	Группы	Этапы исследования		
		I	II	III
SOFA, баллы	1a	4,0*[3,0; 6,0]	3,5*[2,0; 5,0]	3,0*[2,0; 3,0]
	2a	8,0 [6,0; 9,0]	8,0 [6,0; 9,0]	8,0 [6,0; 9,0]
	1b	6,0** [4,7; 7,0]	6,0** [5,75; 8,0]	8,0** [6,0; 9,0]
	2b	10,0 [8,7; 15,0]	12,5 [9,5; 15,0]	12,0 [8,0; 13,0]
LIS, баллы	1a	2,75 [2,5; 3,5]	2,5 [2,0; 3,1]	2,0 [2,0; 3,0]
	2a	3,0 [3,0; 3,5]	3,0 [3; 3,5]	3,0 [2,0; 3,0]
	1b	3,0 [2,5; 3,5]	3,0 [2,8; 3,6]	3,0 [3,0; 4,0]
	2b	4,0 [3,3; 4,0]	4,0 [3,5; 4,0]	4,0 [3,5; 4,0]
Примечания: 1. * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1a и 2a подгруппами на соответствующем этапе исследования; 2. ** – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1b и 2b подгруппами на соответствующем этапе исследования.				

У пациентов 1b подгруппы оценка тяжести их проявлений по шкале SOFA составляла, в среднем, 6,0 [4,7; 7,0] баллов, тогда как в 2b подгруппе она была в 66,7 % больше ($p < 0,05$), чем в 1b подгруппе.

В 1b подгруппе тяжесть органических повреждений по шкале SOFA на первых двух этапах исследования существенно не менялась. В тоже время в 2b подгруппе существенной динамики оценки по шкале SOFA не наблюдалось.

Однако, несмотря на значимые различия в тяжести состояния больных и степени органических дисфункций, выраженность ОРДС по шкале LIS на первом этапе была практически одинаковой в 1a и 2a подгруппах (2,75 [2,5; 3,5] – 3,0 [3,0; 3,5] баллов). При этом у больных 1 группы тяжесть

ОРДС к III-му этапу становилась в среднем 2,0 балла, что свидетельствовало о регрессировании ОРДС. Однако, в 2а подгруппе на всех этапах исследования не удавалось существенно уменьшить тяжесть ОРДС по шкале LIS.

При оценке результатов лечения на 7-е сутки проведения интенсивной терапии выявлено, что в первой группе при неблагоприятном исходе доля пациентов по критерию «жив, находится в ОАР» была 75,0 %, тогда как во 2-й группе их осталось всего 34,7 % ($p < 0,05$) (таблица 23).

Таблица 23 – Результаты интенсивной терапии некротического панкреатита, осложненного сепсисом и острым повреждением легких, $n = 94$

Показатели	Группы исследования				p
	1 группа (ТС)		2 группа (СШ)		
	1a n = 28	1b n = 40	2a n = 5	2b n = 21	
	1	2	3	4	
Длительность ИВЛ, сут; Me, (25–75 перцентили)	13,0 [9,75;15,0]	7,0 [7,0;13,0]	14,0 [13,0;15,0]	4,0 [3,0;5,0]	p ₁₋₂ > 0,05 p _{1a-2a} < 0,05 p _{1b-2b} < 0,05
Длительность нахождения в ОАР, сут; Me (25–75 перцентили)	20,0 [14,7;25,0]	10,0 [8,0;16,2]	20,0 [17,0;40,0]	4,0 [3,0;5,0]	p _{1a-2a} < 0,05 p _{1b-2b} < 0,05
Количество летальных исходов, абс. (%)	40 (58,8 %)		21 (80,7)		p ₁₋₂ < 0,05
Ситуация на 7-й день:					
- умер	—	10	—	12	p _{1b-2b} < 0,05
- жив, находится в ОАР	28	30	5	9	p _{1a-2a} < 0,05 p _{1b-2b} < 0,05
Примечания: – статистически значимые различия (p < 0,05) между p _{1a-2a} – подгруппы 1a и 2a; p _{1b-2b} – подгруппы 1b и 2b; p ₁₋₂ между группами ТС и СШ на соответствующем этапе исследования.					

Длительность проведения ИВЛ, длительность нахождения в ОАР между 1 и 2 группами при благоприятном исходе существенно не различалась.

В целом, летальность среди пациентов первой группы составила 58,8 %, тогда как во второй группе она превысила 80 % (см. таблицу 23).

В ходе выявления «критически значимых» уровней величин шкал оценки тяжести определено, что во 2-й группе оценка тяжести по шкале APACHE II > 25,5 баллов дистрибутивный риск 46,0 %, SOFA > 10 баллов – дистрибутивный риск 54,0 %, а LIS > 3,5 баллов – дистрибутивный риск 28,0 % (таблица 24).

Таблица 24 – Относительный риск «критически значимых» величин оценки по шкалам тяжести

Показатели	Уровень	Группы исследования			
		1 группа (n = 68)		2 группа (n = 26)	
		RR	95 %ДИ	RR	95 %ДИ
APACHE II, баллы	> 25,5	1,45	0,99–2,14	1,57	0,93–2,64
SOFA, баллы	> 10	1,50	1,04–2,17	1,70	0,94–3,08
LIS, баллы	> 3,5	1,77	1,25–2,51	1,20	0,80–1,81
Примечания:					
1. RR – относительный риск;					
2. 95 %ДИ – доверительный интервал.					

В поисках причин стойкой высокой летальности был проведен поиск факторов риска (и их «критически значимого» уровня) неблагоприятного исхода, относящихся к параметрам кислородного статуса (таблица 25).

Таблица 25 – Уровни относительного риска неблагоприятного исхода некоторых параметров кислородного статуса у пациентов 1 и 2 групп

Показатели	Уровень	Группы исследования			
		1 группа (n = 68)		2 группа (n = 26)	
		RR	95 %ДИ	RR	95 %ДИ
DO ₂ , мл/мин/м ²	> 600	2,21	1,33–3,66	1,33	0,89–1,98
O ₂ ER, %	> 36	2,22	1,18–4,17	1,83	1,07–3,14
VO ₂ , мл/мин/м ²	—	1,07	0,71–1,60	1,04	0,68–1,60
CaO ₂ , мл/100 г	—	1,09	0,72–1,67	1,04	0,68–1,60
CvO ₂ , мл/100 г	—	0,93	0,61–1,4	0,77	0,47–1,27
Примечания:					
1. RR – относительный риск;					
2. 95 %ДИ – доверительный интервал.					

Выявлено, что факторами риска летального исхода при сепсисе и септическом шоке у больных с некротическим панкреатитом являются показатели DO₂ (более 600 мл/мин/м²) и O₂ER (> 36 %), тогда как параметры VO₂, CaO₂ и CvO₂ не показали своей значимости. Риск неблагоприятного исхода повышался при повышении VO₂, если оно не сопровождалось повышением C(a-v)O₂.

В то же время в проведенном исследовании было выявлено, что показатели артериовенозной разницы по кислороду возрастают со II этапа исследования при благоприятном исходе, что позволяет ее уровень выше 5 мл/100 г крови считать «положительно значимым» (таблица 26).

Таблица 26 – Уровень относительного риска благоприятного исхода $C(a-v)O_2$ у пациентов 1 и 2 групп

Показатели	Уровень	Группы исследования			
		1 группа (n = 68)		2 группа (n = 26)	
		RR	95 %ДИ	RR	95 %ДИ
$C(a-v)O_2$, мл/100 г	> 5,0	2,68	1,52–4,75	1,95	0,39–9,54
Примечания:					
1. RR – относительный риск;					
2. 95 %ДИ – доверительный интервал.					

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование позволило конкретизировать особенности изменений параметров доставки и потребления кислорода при различной степени тяжести сепсиса у пациентов с деструктивными формами панкреатита и острым респираторным дистресс-синдромом, находившихся на ИВЛ.

Независимо от тяжести сепсиса при благоприятном исходе в процессе проведения респираторной поддержки содержание кислорода в артериальной крови (CaO_2) было ниже средне нормативных значений (17–20 мл/100 г крови) за счет невысокого уровня гемоглобина (80–110 г/л), так как вопрос о применении компонентов «красной» крови, в соответствии с рекомендациями, решался при $Hb < 70$ г/л [142].

В ходе исследования не обнаружено повышения артерио-венозной разницы по кислороду ($C(a-v)O_2$), в сравнении со средне нормативными значениями (3–6 мл/100 г крови). Полученные результаты отличаются от данных, представленных некоторыми авторами [253], которые показали на 40 пациентах с тяжелым сепсисом и септическим шоком, находящихся на ИВЛ, что $C(a-v)O_2$, в среднем, составляет 5,8 мл/100 г крови.

Следует констатировать, что у пациентов с благоприятным исходом при сепсисе DO_2 , в среднем, была менее 520 мл/мин/м² (норма 520–600 мл/мин/м²). Однако VO_2 , в среднем, не превышала 161,5 мл/мин/м², а экстракция кислорода тканями составляла немного выше 30 % (норма 20–30 %). Подобный уровень

доставки и потребления кислорода был показан в одном из исследований, проведенном на 12 пациентах с пневмонией, осложненной сепсисом и ОРДС, которым осуществлялась респираторная поддержка с уровнем PEEP = 12 ± 3 см вод.ст. [128].

У пациентов с септическим шоком уровень доставки кислорода, в среднем, превышал 520 мл/мин/м^2 при высоком потреблении кислорода (в среднем более 200 мл/мин/м^2) и экстракция кислорода тканями на верхней границе нормы и уровне содержания кислорода в артериальной крови в пределах $12\text{--}15 \text{ мл/100 г}$ крови. При этом выявлено, что при сепсисе наиболее высокими были: VO_2 (в среднем более 200 мл/мин/м^2) и экстракция кислорода тканями на верхней границе нормы. Похожие результаты получили Troskot R. et al. (2010) в процессе проведения респираторной поддержки у 40 пациентов с сепсисом и септическим шоком, у которых в среднем $\text{DO}_2 = 848,0 \text{ мл/мин/м}^2$, $\text{VO}_2 = 284,0 \text{ мл/мин/м}^2$, а экстракция кислорода тканями – $34,8 \%$.

При этом, у пациентов с сепсисом (в сравнении с септическим шоком) выявлено меньшее потребление кислорода при отсутствии значимых различий в уровнях экстракции кислорода тканями.

Следует констатировать, что сравнительный анализ параметров гемодинамики при благоприятном и неблагоприятном исходах, как при сепсисе, так и септическом шоке, не выявил различий, за исключением значимо меньшей величины ЧСС при благоприятном исходе у пациентов с сепсисом. Однако, на 3–5 сутки проведения респираторной поддержки, у пациентов с сепсисом и неблагоприятным исходом обнаружены значимо более высокие уровни C(a-v)O_2 , O_2ER , а также тенденция к более высокому потреблению кислорода тканями. В то время, как при септическом шоке – лишь тенденция к более низкой доставке кислорода, низкой VO_2 и более высокой O_2ER .

Анализ возможного влияния состояния гемодинамики, доставки и потребления кислорода на возникновение летального исхода (невозможность достижения $\text{АДср} > 65 \text{ мм рт.ст.}$, снижение DO_2 менее 300 мл/мин/м^2 , VO_2 менее 100 мл/мин/м^2) показал, что у умерших пациентов, как с сепсисом, так и

септическим шоком (в сравнении с этапом начала ИВЛ) АДср в среднем было ниже 65 мм рт. ст. Однако независимо от тяжести сепсиса уровни CaO_2 , C(a-v)O_2 , DO_2 , VCO_2 существенно не изменялись; наблюдалось значимое снижение CvO_2 , а также тенденция к возрастанию O_2ER . Таким образом, получены однонаправленные тенденции в изменениях параметров гемодинамики, доставки и потребления кислорода. При этом следует констатировать, что величины доставки и потребления кислорода перед летальным исходом не достигали критических уровней.

Также обнаружено, что при неблагоприятном исходе у пациентов с сепсисом (в сравнении с септическим шоком) в первые сутки проведения респираторной поддержки выявлялись более высокие уровни АДср, CvO_2 , C(a-v)O_2 , а перед летальным исходом – CvO_2 и C(a-v)O_2 .

Среди погибших пациентов при сепсисе и септическом шоке не удавалось поддерживать АДср выше 65 мм рт. ст., но величины доставки и потребления кислорода перед летальным исходом, не достигали критических уровней ($\text{DO}_2 < 300 \text{ мл/мин/м}^2$, $\text{VO}_2 < 100 \text{ мл/мин/м}^2$).

В целом результаты летальности среди пациентов первой группы составили 58,8 % (прогнозируемая – 60 %), тогда как во второй группе (прогнозируемая – 75 %) превысила 80 %, что выше прогнозируемых уровней. Вероятнее всего, это связано с сочетанным характером патологии (деструктивный панкреатит, сепсис, острый респираторный дистресс-синдром).

Обращает на себя внимание, что имеется совершенно различная тяжесть по шкале APACHE II между сепсисом ($p < 0,05$) и септическим шоком, как при благоприятном, так и неблагоприятном исходах. При этом, при сепсисе имелась существенная разница между благоприятным и неблагоприятным исходами (12,5 [9,0; 18,0] баллов и 18,5 [18,0; 22,0] баллов соответственно), тогда как при септическом шоке – нет (22,0 [21,0; 24,0] баллов и 26,0 [24,0; 28,0] баллов соответственно).

Известно, что в танатогенезе любого заболевания и/или патологического состояния имеют важное значение проявления СПОН. Оценка выраженности

органных дисфункций по шкале SOFA позволила установить, что при поступлении в ОАР (I этап) имелась существенная разница ($p < 0,05$) между пациентами с сепсисом (1 группа) и септическим шоком (2 группа), как при благоприятном, так и при неблагоприятном исходах (4,0 [3,0; 6,0] и 8,0 [6,0; 9,0]; 6,0 [4,7; 7,0] и 10,0 [8,7; 15,0] соответственно).

У пациентов первой группы (сепсис) при благоприятном исходе удавалось быстро, в течение первых трех суток интенсивной терапии, уменьшить выраженность органных дисфункций по шкале SOFA, в среднем на 25,0 %, что и в дальнейшем предопределило летальность значительно меньшую, чем при септическом шоке.

Однако, при неблагоприятном исходе, как при сепсисе (1b подгруппа), так и септическом шоке (2b подгруппа), не удавалось уменьшить проявления СПОН, его тяжесть постепенно нарастала – с 6,0 баллов (I этап) до 8,0 баллов (5 сутки интенсивной терапии) и 10,0 баллов (I этап) до 12,0 баллов соответственно.

Важной особенностью являются и возникавшие определенные трудности в снижении проявлений ОРДС септического генеза у больных с инфицированным панкреонекрозом, даже при благоприятном исходе. У больных с септическим шоком удавалось только не допускать прогрессирования тяжести ОРДС, что подтверждается динамической оценкой по шкале LIS (3,0 – 3,0 – 3,0 балла). Поэтому, к 7-м суткам летальность при септическом шоке (2 группа) составила 65,3 %.

Выявлено, что в группе пациентов с септическим шоком, наибольшее число летальных исходов пришлось на первые 5 суток от развития клиники шока, что на наш взгляд связано с выраженными проявлениями синдрома полиорганной недостаточности.

В ходе исследования установленными «критически значимыми» уровнями величин шкал оценки тяжести являются: APACHE II $> 25,5$, SOFA > 10 баллов, LIS $> 3,5$ баллов. При этом факторами риска летального исхода, относящихся к кислородному статусу организма, при сепсисе и септическом шоке у больных с некротическим панкреатитом являются показатели DO_2 (более 600 мл/мин/м²) и

O_2ER ($> 36,0 \%$), а также снижение артерио-венозной разницы по кислороду (< 5). У пациентов с неблагоприятным исходом снижение артерио-венозной разницы по кислороду при повышенной экстракции и потреблении O_2 тканями обусловлено развитием сосудистых шунтов несущих кровь в обход участков тканей с высоким метаболизмом, и на этапе тканевой гипоксии приводило к снижению артерио-венозной разницы.

Величина артерио-венозной разницы по кислороду выше 5 мл/100 г крови, наоборот, явилась в нашем исследовании критерием благоприятного исхода.

При проведении интенсивной терапии основными направлениями коррекции кислородного статуса являлись:

- проведение адекватной вентиляции легких под контролем газового состава крови;
- стабилизация центральной гемодинамики (применялась инотропная поддержка), которая направлена на поддержание среднего артериального давления ≥ 65 мм рт. ст. Инфузия добутамина применялась в дозе 10–20 мкг/кг/мин при сохраняющемся низком сердечном выбросе, признаках гипоперфузии, несмотря на достигнутый адекватный внутрисосудистый объем и нормальное среднее артериальное давление;
- коррекция расстройств метаболизма, учитывая клинику ОРДС, осуществлялась с помощью оптимального температурного режима, медикаментозной седации с использованием миорелаксантов;
- при наличии тканевой гипоперфузии, ишемии миокарда и тяжелой гипоксемии, при анемии проводили трансфузию эритроцитов при уровне гемоглобина менее 70 г/л, достигая целевого уровня гемоглобина 70–90 г/л.
- применение препаратов янтарной кислоты (Реамберин), как реактиватора тканевого дыхания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большое количество исследований и совершенствование медицинских технологий возникновение ОРДС при различных заболеваниях и состояниях остается сложной клинической проблемой, как для медицины в целом, так и для анестезиологии-реаниматологии, в частности. Так, по данным литературы, в большинстве стран Европы на 100 000 населения в год регистрируют, в среднем, от 13 до 30 случаев развития ОРДС, в США от 45 до 75 случаев, в России от 15 000 до 25 000 случаев в год [76]. При этом, летальность при развитии ОРДС остается очень высокой, в зависимости от степени тяжести повреждения легких она варьирует от 22 % до 74 % [80; 96; 177]. Известно, что при некротическом панкреатите легкие выступают первой и главной «мишенью» большинства факторов тканевого повреждения, что в последующем приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [174; 192; 216; 240; 260].

В комплексе интенсивного лечения ОРДС одно из ведущих мест занимает респираторная поддержка, как незаменимый метод временного протезирования функции внешнего дыхания [24; 28; 159; 197]. В тоже время, следует констатировать, что, несмотря на большое количество исследований, посвященных проведению искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при ОРДС различного генеза, отсутствуют работы, посвященные анализу проведения респираторной поддержки при ОРДС у пациентов с некротическим панкреатитом. В частности, не изучена сравнительная оценка параметров ИВЛ, биомеханики дыхания и газообмена у пациентов с некротическим панкреатитом, осложненным острым респираторным дистресс-синдромом, как в зависимости от тяжести сепсиса, так и исхода заболевания.

Ведущим патогенетическим механизмом синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) при сепсисе является гипоксия тканей, развитие которой обусловлено, как нарушениями кислородно-транспортных систем, так и процессов утилизации кислорода тканями [216; 237].

Известно, что в ответ на снижение кислородной емкости крови, возникает рефлекторное увеличение напряжения функции систем ответственных за транспорт кислорода, проявляющееся развитием гипердинамического типа центральной гемодинамики и централизации кровообращения. Прогрессирование явлений гипоксии приводит к усугублению СПОН [44; 85; 101; 175]. Поэтому, основная цель терапии – оптимизация доставки кислорода в условиях его повышенного потребления, характерного для сепсиса и септического шока, которая невозможна без оценки его (кислорода) доставки и потребления.

Следует констатировать, что необходимо продолжить поиск факторов риска летального исхода при септическом ОРДС у пациентов с некротическим панкреатитом, связанных, как с биомеханикой дыхания, кислородным статусом, так и тяжестью пациентов, выраженностью проявлений СПОН, частотой и характером осложнений.

Во многих клиниках мира и России используют рекомендательный протокол интенсивного лечения сепсиса, составленный с позиции доказательной медицины (SSC 2008, 2012 2016 гг.), что, в сочетании с классификацией ACCP/SCCM, позволяет стандартизировать проводимое лечение, а также предоставляет возможность адекватно оценить результаты интенсивной терапии, в том числе при некротическом панкреатите, осложненным септическим ОРДС.

Все вышесказанное и определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования – научно обосновать и разработать комплексный метод предотвращения и интенсивной терапии нарушений кислородного статуса при некротическом панкреатите.

Для достижения данной цели потребовалось решение определенных задач:

1. Сравнить в динамике параметры вентиляции, механических свойств легких и газообмена в процессе респираторной поддержки у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом интенсивной терапии некротического панкреатита.

2. Оценить и сравнить состояние доставки и потребления кислорода при сепсисе и септическом шоке у пациентов с некротическим панкреатитом и ОРДС.

3. Определить прогностическую значимость шкал APACHE II, LIS, SOFA при некротическом панкреатите.

4. На основании полученных результатов, предложить методику поддержки газообмена при ОРДС у пациентов с некротическим панкреатитом и сепсисом.

5. Оценить результаты интенсивной терапии и провести поиск факторов риска летального исхода, связанных с тяжестью состояния и изменениями кислородного статуса при панкреатогенном сепсисе.

Научная новизна проведенного исследования заключается в следующем:

определено, что для оптимизации методики респираторной поддержки при ОРДС у пациентов с панкреатогенным сепсисом, учет изменений биомеханики дыхания, газообмена, выраженности повреждения легких является необходимым условием;

доказано, что индивидуальный подход к выбору параметров ИВЛ, независимо от тяжести ОРДС, сепсиса и исхода заболевания (благоприятный или неблагоприятный), позволяет предотвратить достижение критических уровней расстройств биомеханики дыхания и газообмена;

установлено, что при сепсисе с благоприятным исходом, положительные изменения кислородного статуса прямо зависят от уровня V_t , PIP, PEEP;

выявлены особенности динамики артериовенозной разницы по кислороду, доставки (DO_2), потребления (VO_2) кислорода и экстракции кислорода тканями (O_2ER) при ОРДС, в зависимости от тяжести сепсиса и исхода (благоприятный и неблагоприятный) заболевания у пациентов с некротическим панкреатитом;

при сепсисе с благоприятным исходом, в отличие от неблагоприятного, установлена прямая зависимость между положительными изменениями кислородного статуса (PaO_2/FiO_2) и уровнями V_t , PIP, PEEP;

доказано, что при неблагоприятном исходе, независимо от исходной тяжести сепсиса, величины доставки и потребления кислорода перед летальным исходом не достигают критических уровней ($DO_2 < 300$ мл/мин/м², $VO_2 < 100$ мл/мин/м²);

определено, что основными факторами риска неблагоприятного

(летального) исхода, связанными с изменениями биомеханики и газообмена при сепсисе и септическом шоке, являются повышение экстракции кислорода тканями (более 36 %), потребление кислорода (более 200 мл/мин/м²), а также снижение артерио-венозной разницы по кислороду(< 5).

В основу работы положены результаты одноцентрового обсервационного исследования. Проанализированы результаты лечения 94 пациентов в возрасте от 25 до 65 лет с некротическим панкреатитом, осложненным острым респираторным дистресс-синдромом и сепсисом. Исследование проводилось на базе отделения анестезиологии-реанимации гнойно-септического центра КГБУЗ «Краевая клиническая больница» за период 2008–2012 гг.

Диагноз сепсиса выставляли на основании классификации, предложенной на третьем международном консенсусе Европейского сообщества интенсивной медицины по определению понятия сепсиса и септического шока (Сепсис–3), 2016 г. Все пациенты были распределены в две группы: 1 группа (68 – пациентов с тяжелым сепсисом), 2 группа (26 – пациентов с тяжелым сепсисом, осложненным септическим шоком). Внутри каждой группы пациенты были разделены на две подгруппы: группа сепсиса – пациенты с благоприятным исходом (28 пациентов) и неблагоприятным исходом (40 пациентов), в группе септического шока – пациенты с благоприятным исходом (5 пациентов) и неблагоприятным исходом (21 пациент).

Клинические формы некротического панкреатита представлены в соответствии с международной классификацией, утвержденной в Атланте (США) в 1992 г., дополненной на 6-м всероссийском съезде хирургов 2000 г. в Волгограде, а также рекомендациями, принятыми на круглом столе в Санкт-Петербурге в 2014 г. У всех пациентов в наблюдаемых группах имел место некротический панкреатит с преобладанием в морфологической структуре смешанной формы.

Всем пациентам осуществляли комплексную терапию согласно международным и Российским рекомендациям по лечению панкреонекроза, сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома.

Оценку механических свойств легких проводили у больных на основании регистрируемых в карте ИВЛ параметров: F, Vt, MV, PIP, PEEP, CPAP, CIt, Flow.

Динамическую оценку газообмена, транспорта и потребления кислорода осуществляли путем постоянного мониторинга SpO₂, PetCO₂, плетизмографии и по данным газового анализа. Данные регистрировали в карте ИВЛ с последующим расчетом некоторых показателей: FiO₂, PaO₂, PaCO₂, pH, AaDO₂, PaO₂/FiO₂, CaO₂, CvO₂, C(a-v)O₂, DO₂, VO₂, O₂ER.

Оценку показателей центральной гемодинамики определяли с помощью ЭхоКГ, центральное венозное давление методом Вальдмана.

Проведенное исследование позволило конкретизировать, что у пациентов с некротическим панкреатитом поражение легких характеризуется как острый респираторный дистресс-синдром (оценка по шкале LIS более 2,5 баллов) с наличием тенденции к меньшей его тяжести при сепсисе с благоприятным исходом по отношению к септическому шоку с благоприятным исходом. В процессе интенсивной терапии возникали определенные трудности в снижении проявлений ОРДС у больных с инфицированным панкреонекрозом. У пациентов с септическим шоком с благоприятным исходом удавалось не допускать прогрессирования тяжести ОРДС, что подтверждалось динамической оценкой по шкале LIS (3,0–3,0–3,0 балла).

При сравнительном анализе параметров ИВЛ, биомеханики дыхания, установлено, что при благоприятном исходе для обеспечения достаточной оксигенации при септическом шоке требуется величина PIP на 16,0 % ($p < 0,05$) большая по отношению к сепсису.

У пациентов с сепсисом с благоприятным и неблагоприятным исходами, параметры респираторной поддержки практически не различались, за исключением величины PEEP и тенденции к более высокому уровню динамического легочно-торакального комплайенса при благоприятном исходе. В тоже время, при септическом шоке с благоприятным и неблагоприятным исходами параметры респираторной поддержки вообще практически не различались в первые 5 суток ее проведения. Следует констатировать, что для

обеспечения достаточной оксигенации ($\text{PaO}_2 \geq 80$ мм рт. ст.) в процессе респираторной поддержки не удавалось выполнять требования концепции «безопасной» (протективной) ИВЛ и следовать, так называемым, «Берлинским дефинициям по ОРДС» (2012).

При благоприятном исходе, в течение первых 5-ти суток от начала проведения респираторной поддержки, у пациентов с септическим шоком имели место более значимые расстройства газообмена в легких (по AaDO_2 и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) по отношению к сепсису.

При сепсисе и септическом шоке с неблагоприятным исходом (в сравнении с благоприятным) в первые 5 суток проведения респираторной поддержки имели место более выраженные расстройства газообмена. Это свидетельствует о наличии более тяжелого ОРДС, отсутствии его значимой регрессии, что подтверждается показателями LIS.

Перед неблагоприятным исходом, независимо от «стартовой» тяжести сепсиса, динамический легочно-торакальный комплайнс в среднем не снижался до критического уровня (менее 20 мл/см вод. ст.), а расстройства кислородного статуса были достаточно выраженными, но не достигали уровня «запредельной» гипоксемии ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 75$ мм рт. ст.). Оценка взаимосвязи между ключевыми параметрами вентиляции, биомеханики дыхания и интегральным критерием кислородного статуса ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) показала, что при сепсисе с благоприятным исходом положительные изменения кислородного статуса прямо зависели от уровней V_t и PIP, начиная с третьих суток проведения респираторной поддержки, а на 5-е сутки еще и от величины РЕЕР, тогда как при неблагоприятном исходе такой четкой взаимосвязи не обнаружено. При септическом шоке обнаружено, что только при неблагоприятном исходе наблюдалась высокая прямая статистически значимая связь ($r = 0,61-0,73$) между РЕЕР и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ на всех этапах исследования.

Длительность проведения ИВЛ при благоприятном исходе не зависела от тяжести сепсиса. При этом, несмотря на возможность более ранней отмены ИВЛ, у пациентов с сепсисом (на 16,9 % ранее, чем при септическом шоке, $p < 0,05$),

время экстубации значимо не различалось. При сепсисе и септическом шоке с неблагоприятным исходом, действительно, происходило нарастание сдвигов газообмена (увеличение $AaDO_2$ на 15,1 % и снижение PaO_2/FiO_2 на 25,9 %, $AaDO_2$ на 49,3 %, и PaO_2/FiO_2 на 10,9 % соответственно). Также, при начале проведения ИВЛ, между сепсисом и септическим шоком имелись статистически значимые различия в сдвигах биомеханики дыхания и газообмена, а перед летальным исходом эти различия нивелировались.

У пациентов с благоприятным исходом при сепсисе доставка кислорода в среднем была менее 520 мл/мин/м² при нормальном уровне его потребления, а экстракция кислорода тканями немного выше 30 %. При септическом шоке уровень доставки кислорода в среднем превышал 520 мл/мин/м², высоком потреблении кислорода (в среднем более 200 мл/мин/м²) и экстракция кислорода тканями на верхней границе нормы.

Сравнительный анализ параметров гемодинамики, доставки и потребления кислорода при благоприятном и неблагоприятном исходах, как при сепсисе, так и септическом шоке, не выявил различий, за исключением значимо меньшей величины ЧСС при благоприятном исходе у пациентов с сепсисом. Однако, на 3–5 сутки проведения респираторной поддержки, у пациентов с сепсисом и неблагоприятным исходом обнаружены значимо более высокие уровни $C(a-v)O_2$, O_2ER , а также тенденция к более высокому потреблению кислорода тканями. В то время, как при септическом шоке – лишь тенденция к более низкой доставке кислорода, низкой VO_2 и более высокой O_2ER .

Выявлено, при неблагоприятном исходе у пациентов с сепсисом (в сравнении с септическим шоком) в первые сутки проведения респираторной поддержки выявлялись более высокие уровни AD_{cp} , CvO_2 , $C(a-v)O_2$, а перед летальным исходом – $УО$, $СИ$, CvO_2 и $C(a-v)O_2$.

Среди погибших пациентов при сепсисе и септическом шоке не удавалось поддерживать AD_{cp} выше 65 мм рт. ст., но величины доставки и потребления кислорода перед летальным исходом не достигали критических уровней ($DO_2 < 300$ мл/мин/м², $VO_2 < 100$ мл/мин/м²).

В целом результаты летальности среди пациентов первой группы составили 58,8 % (прогнозируемая – 60 %), тогда как во второй группе (прогнозируемая – 75 %) превысили 80 %, что выше прогнозируемых уровней. Вероятнее всего, это связано с сочетанным характером патологии (некротический панкреатит, сепсис, острый респираторный дистресс-синдром).

Обращает на себя внимание, что имеется совершенно различная тяжесть по шкале APACHE II между сепсисом ($p < 0,05$) и септическим шоком, как при благоприятном, так и неблагоприятном исходах. При сепсисе имелась существенная разница между благоприятным и неблагоприятным исходами (12,5 [9,0; 18,0] баллов и 18,5 [18,0; 22,0] баллов соответственно), тогда как при септическом шоке – нет (22,0 [21,0; 24,0] баллов и 26,0 [24,0; 28,0] баллов соответственно).

Известно, что в танатогенезе любого заболевания и/или патологического состояния, имеют важное значение проявления СПОН. Оценка выраженности органных дисфункций по шкале SOFA позволила установить, что при поступлении в ОАР (I этап) имелась существенная разница ($p < 0,05$) между пациентами с сепсисом (1 группа) и септическим шоком (2 группа), как при благоприятном, так и при неблагоприятном исходах (4,0 [3,0; 6,0] и 8,0 [6,0; 9,0]; 6,0 [4,7; 7,0] и 10,0 [8,7; 15,0] соответственно).

У пациентов первой группы (сепсис) при благоприятном исходе удавалось быстро, в течение первых трех суток интенсивной терапии, уменьшить выраженность органных дисфункций по шкале SOFA в среднем на 25,0 %, что и в дальнейшем предопределило летальность значительно меньшую, чем при септическом шоке.

Однако, при неблагоприятном исходе, как при сепсисе (1b подгруппа), так и септическом шоке (2b подгруппа) не удавалось уменьшить проявления СПОН, его тяжесть постепенно нарастала – с 6,0 баллов (I этап) до 10,0 баллов (5–7 сутки интенсивной терапии) и 10,0 баллов и 12,0–10,5 баллов соответственно. Важной особенностью являются и возникавшие определенные трудности в снижении проявлений ОРДС септического генеза у больных с инфицированным

панкреонекрозом, даже при благоприятном исходе. У больных с септическим шоком удавалось только не допускать прогрессирования тяжести ОРДС, что подтверждается динамической оценкой по шкале LIS (3,0–3,0–3,0 балла). Поэтому к 7-м суткам летальность при септическом шоке (2 группа) составила $(65,3 \pm 9,3) \%$.

Выявлено, что в группе пациентов с септическим шоком наибольшее число летальных исходов пришлось на первые 5 суток от развития клиники шока, что, на наш взгляд, связано с выраженными проявлениями синдрома полиорганной недостаточности.

В ходе исследования выявлены «критически значимые» уровни величин шкал оценки тяжести: APACHE II $> 25,5$, SOFA > 10 баллов, LIS $> 3,5$ баллов. При этом, факторами риска летального исхода, относящихся к кислородному статусу организма, при ТС и СШ у больных с некротическим панкреатитом являются показатели DO_2 (более 600 мл/мин/м²) и O_2ER ($> 36,0 \%$).

В тоже время величина артериовенозной разницы по кислороду выше 5 мл/100 г крови, наоборот, является критерием благоприятного исхода.

При проведении интенсивной терапии основными направлениями коррекции кислородного статуса являлись:

- проведение адекватной вентиляции легких под контролем газового состава крови;
- стабилизация центральной гемодинамики (применялась инотропная поддержка), которая направлена на поддержание среднего артериального давления ≥ 65 мм рт. ст. Инфузия добутамина применялась в дозе 10–20 мкг/кг/мин при сохраняющемся низком сердечном выбросе, признаках гипоперфузии, несмотря на достигнутый адекватный внутрисосудистый объем и нормальное среднее артериальное давление;
- коррекция расстройств метаболизма, учитывая клинику ОРДС, осуществлялась с помощью оптимального температурного режима, медикаментозной седации с использованием миорелаксантов;
- при наличии тканевой гипоперфузии, ишемии миокарда и тяжелой

гипоксемии при анемии проводили трансфузию эритроцитов при уровне гемоглобина менее 70 г/л. Достигая целевого уровня гемоглобина 70–90 г/л.

- применение препаратов янтарной кислоты (Реамберин), как реактиватора тканевого дыхания.

В целом, проведенные исследования и литературные данные позволили предложить методику респираторной поддержки при ОРДС у пациентов с некротическим панкреатитом и сепсисом, позволяющую эффективно предотвратить прогрессирование расстройств биомеханики дыхания и газообмена (рисунок 1).

Респираторная поддержка при ОРДС у пациентов с некротическим панкреатитом, при различной степени тяжести сепсиса, осуществляется следующим образом. В первую очередь, в процессе интенсивной терапии, необходимо осуществлять динамический контроль за состоянием системы органов дыхания и своевременно проводить диагностику ОРДС на, так называемых, «Берлинских дефинициях» 2012 года и шкале LIS.

Параметры	Стартовые значения	Неэффективность выбора параметра	
		признаки	действия
F, дых/мин	14–15	Спонтанные дыхания вразрез с респиратором (асинхронность с респиратором)	Повысить F до 20–23 дых/мин
Vt, мл/кг	6,0–7,0	При PIP < 25 см вод.ст.	Увеличить Vt до 8,0 мл/кг; PIP > 25 см вод.ст.
		При PIP > 33 см вод.ст.	Уменьшить PIP до 5,0 мл/кг; PIP < 33 см вод.ст.
MV, л/мин	7–12	При PaCO2 > 40 мм рт.ст.	Увеличить MV
		При PaCO2 < 30 мм рт.ст.	Снизить MV
PIP (см вод.ст.) по манометру	22–23	Чрезмерные экскурсии или гипероксия	Снизить PIP
		Недостаточные экскурсии или гипоксемия	Повысить PIP или увеличить PEEP*
PEEP, смвод.ст.	13–15	SpO2 < 90 %	Увеличить PEEP
		SpO2 > 95 %	Снизить PEEP
FiO2	0,5–0,6	SpO2 < 90 %	Повысить PIP или увеличить PEEP, увеличить FiO2 до 0,9–1,0
		SpO2 > 95 %	Снизить FiO2, уменьшить PIP или PEEP
Критерии эффективности:			
- тяжелый сепсис		SpO2 – 92–94 %; PaO2 – 97,7-103,8 мм рт.ст.; PaCO2 – 30,2–38,2 мм рт.ст; pH – 7,27–7,48; DO2 – 523-533 мл/мин/м²; VO2 – 219–242 мл/мин/м²; O2ER – 32–34,2 %; C(a-v)O2 – 4,3–6,1 мл/100г крови	
- септический шок		SpO2 – 85-91 %; PaO2 – 81,9–96,3 мм рт.ст.; PaCO2 – 32,5–43,2 мм рт.ст; pH – 7,16-7,4; DO2 – 576–604 мл/мин/м²; VO2 – 169,6–211,7 мл/мин/м²; O2ER – 27,8-38,2 %; C(a-v)O2- 4,3-5,3 мл мл/100 г	
Критерии для начала отмены респираторной поддержки		PIP < 15 см вод.ст.; PEEP < 8 смвод.ст.; FiO2 < 0,4; Vt = 7–8 мл/кг; SpO2 > 93 %; PaO2 > 70 мм рт.ст.; DO2 = 450-600 мл/мин/м²; VO2 = 110–200 мл/мин/м²; O2ER = 20–30 %	
ВИБЛ: SIMV + PSV, ASV – CPAP (5-8 см вод.ст.) – Экстубация			

Рисунок 1 – Стартовая схема респираторной поддержки при ОРДС у пациентов с некротическим панкреатитом

При тяжелом сепсисе, септическом шоке и тяжести ОРДС по шкале LIS – 3,0 и более балла стартовыми параметрами ИВЛ являются: F = 14–15 дых/мин;

$V_t = 6,0\text{--}7,0$ мл/кг; $PEEP = 13\text{--}15$ см вод. ст.; $FiO_2 = 0,5\text{--}0,6$.

В дальнейшем настройка параметров осуществляется по следующему алгоритму.

При уровне пикового давления на вдохе (PIP) менее 25 см вод. ст. необходимо постепенно увеличивать дыхательный объем до 8,0 мл/кг и (или) возрастании PIP выше 25 см вод. ст. Наоборот, при величине PIP более 33 см вод. ст., дыхательный объем постепенно (по 30–50 мл) снижается до 5,0 мл/кг и (или) уменьшения PIP менее 33 см. вод. ст. Однако, при появлении чрезмерной экскурсии грудной клетки или гипероксии – величина PIP должна быть снижена и, наоборот, при недостаточной экскурсии или гипоксемии – повышена до получения эффекта удовлетворительной экскурсии грудной клетки.

Управление минутной вентиляцией легких осуществляется на основе анализа содержания углекислого газа в артериальной крови: при его повышении более 40 мм рт. ст. – MV повышается путем увеличения частоты аппаратных дыхательных циклов F до 20–23 в минуту и, наоборот, их снижением при $PaCO_2$ менее 30 см вод. ст. (с учетом синхронности с респиратором).

Управление уровнем оксигенации проводится путем изменения уровней PEEP и FiO_2 : при снижении SpO_2 ниже 90 % в первую очередь необходимо увеличить PEEP до 16–18 см вод. ст. и только потом, при отсутствии эффекта, начать титрование FiO_2 (до 0,9–1,0) до достижения SpO_2 выше 90 %.

И, напротив, при FiO_2 более 95 %, в первую очередь, обеспечивается снижение концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси, которая поддерживает сатурацию гемоглобина кислородом на уровне 92–95 %.

Оценка эффективности респираторной поддержки и гемодинамической поддержки основывается на управлении параметрами ИВЛ и поддержании «стабильной» гемодинамики:

1) при сепсисе, септическом шоке и тяжести ОРДС по шкале LIS – 3,0 и более балла, стартовыми параметрами ИВЛ являются: $F = 14\text{--}15$ дых/мин; $V_t = 6,0\text{--}7,0$ мл/кг; $MV = 7,0\text{--}12,0$ л/мин; $PIP = 22\text{--}23$ см вод. ст.; $PEEP = 13\text{--}15$ см вод. ст.; $FiO_2 = 0,5\text{--}0,6$;

2) их выбор следует считать адекватным (допустимым, приемлемым), если в процессе проведения респираторной поддержки показатели газообмена, доставки и потребления варьируют в следующих пределах:

- при сепсисе: LIS – не выше 3,2 балла; SpO₂ – 92–94 %; PaO₂ – 97,7–103,8 мм рт. ст.; PaCO₂ – 30,2–38,2 мм рт. ст.; pH – 7,27–7,48; DO₂ – 523–533 мл/мин/м²; VO₂ – 219–242 мл/мин/м²; O₂ER – 32–34,2 %; C(a-v)O₂ – 4,3–6,1 мл/100 г крови;

- при септическом шоке: LIS – не выше 3,5 балла; SpO₂ – 85–91 %; PaO₂ – 81,9–96,3 мм рт. ст.; PaCO₂ – 32,5–43,2 мм рт. ст.; pH – 7,36–7,4; DO₂ – 576–604 мл/мин/м²; VO₂ – 169,6–211,7 мл/мин/м²; O₂ER – 27,8–38,2 %; C(a-v)O₂ – 4,3–5,3 мл/100 г.

Отмена респираторной поддержки. В качестве показателей для начала отмены респираторной поддержки (с учетом положительной динамики по основному заболеванию) целесообразно использовать следующие критерии: LIS < 1,5 баллов; PIP < 15 см вод. ст.; PEEP < 8 см вод. ст.; FiO₂ < 0,4; Vt = 7–8 мл/кг; SpO₂ > 93 %; PaO₂ > 70 мм рт. ст.; DO₂ = 450–600 мл/мин/м²; VO₂ = 110–200 мл/мин/м²; O₂ER = 20–30 %.

Отмена респираторной поддержки может осуществляться по различным протоколам, но наиболее часто используются режимы SIMV + PSV или ASV [242].

В ходе проведения интенсивной терапии, основанной на доказательных клинических рекомендациях, оценка прогноза в процессе коррекции ОРДС осуществляется по следующей схеме (рисунок 2).

Таким образом, улучшение результатов интенсивной терапии основано на индивидуализации респираторной поддержки при ОРДС у пациентов с инфицированным панкреонекрозом, в зависимости от тяжести сепсиса. Данный подход дополнительно включает в себя обеспечение различного уровня доставки кислорода на основе анализа потребления, экстракции кислорода и артерио-венозной разницы по кислороду. Эффективность методики подтверждается предотвращением критических расстройств биомеханики дыхания, газообмена, доставки и потребления кислорода.



Рисунок 2 – Схема оценки прогноза в процессе коррекции ОРДС

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с некротическим панкреатитом с благоприятным исходом в процессе проведения искусственной вентиляции легких для обеспечения достаточной оксигенации при септическом шоке используются статистически значимо более высокие (на 16,0–18,3 %) уровни PIP и PEEP, чем при сепсисе, а также имеют место более значимые расстройства газообмена в легких (по $AaDO_2$ и PaO_2/FiO_2) по сравнению с сепсисом. При сепсисе и септическом шоке с неблагоприятным исходом (в сравнении с благоприятным) при проведении респираторной поддержки наблюдаются более выраженные расстройства кислородного статуса, что свидетельствует о наличии более тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома.

2. При сепсисе с благоприятным исходом, в отличие от неблагоприятного, имеется прямая зависимость между положительными изменениями кислородного статуса (PaO_2/FiO_2) и уровнями V_t , PIP, PEEP, тогда как при септическом шоке такая взаимосвязь отсутствует.

3. При благоприятном исходе у пациентов с сепсисом и септическим шоком выявлены различные уровни доставки и потребления кислорода. При сепсисе уровень DO_2 составил, в среднем, менее 520 мл/мин/м², при нормальном уровне его VO_2 и экстракции кислорода тканями немного выше 30 %, а при септическом шоке уровень DO_2 в среднем превышал 520 мл/мин/м² при высоком VO_2 (в среднем более 200 мл/мин/м²).

4. Оценка тяжести при сепсисе с благоприятным и неблагоприятным исходом проведена по шкалам APACHEII (12,5 баллов и 18,5 баллов соответственно), SOFA (4 балла и 6 баллов соответственно), LIS (2,75 балла и 3 балла соответственно). А при септическом шоке APACHEII (22 балла и 26 баллов соответственно), SOFA (8 баллов и 10 баллов соответственно), LIS (3 балла и 4 балла соответственно). Неблагоприятный (летальный) исход при септическом шоке имел место в 80,7 % случаев (прогнозируемая летальность 75 %), а при сепсисе в 1,8 раза меньше ($p < 0,05$) 58,8 % (прогнозируемая

летальность 60 %). Наибольшей прогностической значимостью обладают шкалы SOFA и LIS.

5. Факторами риска летального исхода, относящихся к кислородному статусу организма, при сепсисе и септическом шоке у больных с некротическим панкреатитом являются показатели DO_2 (более 600 мл/мин/м²) и O_2ER (> 36,0 %). В тоже время, величина артериовенозной разницы по кислороду выше 5 мл/100 г крови, напротив, является критерием благоприятного исхода.

6. Концепция протективной искусственной вентиляции легких при терапии острого респираторного дистресс-синдрома, вследствие панкреатогенного сепсиса, не может быть выполнена в полном объеме и требует коррекции параметров, позволяющих устранить расстройства биомеханики дыхания, газообмена, кислородного статуса организма, а также предотвратить их прогрессирование до «запредельного уровня».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с инфицированным некротизирующим панкреатитом, независимо от тяжести сепсиса и исхода заболевания, респираторную поддержку при остром респираторном дистресс-синдроме возможно осуществлять по следующему алгоритму:

при сепсисе, септическом шоке и тяжести острого респираторного дистресс-синдрома по шкале LIS – 3,0 и более балла, стартовыми параметрами искусственной вентиляции легких являются: $F = 14\text{--}15$ дых/мин; $V_t = 6,0\text{--}7,0$ мл/кг, $MV = 7,0\text{--}12,0$ л/мин; $PIP = 22\text{--}23$ см вод. ст.; $PEEP = 13\text{--}15$ см вод. ст.; $FiO_2 = 0,5\text{--}0,5$.

Их выбор следует считать адекватным (допустимым, приемлемым), если, в процессе проведения респираторной поддержки, показатели газообмена, доставки и потребления варьируют в следующих пределах:

- при сепсисе: LIS – не выше 3,2 балла; SpO_2 – 92–94 %; PaO_2 – 97,7–103,8 мм рт. ст.; $PaCO_2$ – 30,2–38,2 мм рт. ст.; pH – 7,27–7,48; DO_2 – 523–533 мл/мин/м²; VO_2 – 219–242 мл/мин/м²; O_2ER – 32–34,2 %; $C(a-v)O_2$ – 4,3–6,1 мл/100 г крови;

- при септическом шоке: LIS – не выше 3,5 балла; SpO_2 – 85–91 %; PaO_2 – 81,9 – 96,3 мм рт. ст.; $PaCO_2$ – 32,5–43,2 мм рт. ст.; pH – 7,36–7,4; DO_2 – 576–604 мл/мин/м²; VO_2 – 169,6–211,7 мл/мин/м²; O_2ER – 27,8–38,2 %; $C(a-v)O_2$ – 4,3–5,3 мл/100 г.

В качестве показателей для начала отмены респираторной поддержки (с учетом положительной динамики по основному заболеванию) целесообразно использовать следующие критерии: LIS < 1,5 баллов; $PIP < 15$ см вод. ст.; $PEEP < 8$ см вод. ст.; $FiO_2 < 0,4$; $V_t = 6\text{--}8$ мл/кг; $SpO_2 > 93$ %; $PaO_2 > 70$ мм рт. ст.; $DO_2 = 450\text{--}600$ мл/мин/м²; $VO_2 = 110\text{--}200$ мл/мин/м²; $O_2ER = 20\text{--}30$ %.

Для отмены респираторной поддержки целесообразно использовать режимы SIMV + PSV или ASV.

2. Оценку прогноза в процессе проведения респираторной поддержки при

септическом остром респираторном дистресс-синдроме у пациентов с некротическим панкреатитом оправдано осуществлять по следующей схеме.

При наличии септического шока, оценке тяжести по шкале APACHE II $> 25,5$ баллов, SOFA > 10 баллов, LIS $> 3,5$ баллов риск летального исхода в течение первых 7-ми суток лечения в отделении анестезиологии и реанимации составляет более 65 %.

У пациентов с сепсисом и септическим шоком необходимо учитывать наличие следующих факторов риска летального исхода: $O_2ER > 36 \%$, $VO_2 > 200$ мл/мин/м², $C(a-v)O_2 > 5$ мл/100 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБТ	антибактериальная терапия
ГДФ	гемодиализация
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
КТ	компьютерная томография
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОП	острый панкреатит
ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПДКВ	положительное давление конца выдоха
ПЖ	поджелудочная железа
ПКТ	прокальцитониновый тест
ПП	парентеральное питание
РП	респираторная поддержка
САД	среднее артериальное давление
СПОН	синдром полиорганной недостаточности
СРБ	С-реактивный белок
СШ	септический шок
ЦВД	центральное венозное давление
ЧСС	частота сердечных сокращений
(CGS)	шкала ком Глазго
ЭКГ	электрокардиография
ЭП	энтеральное питание
AaDO ₂	альвеолярно-артериальный градиент по кислороду
APACHE II	шкала оценки тяжести состояния больных, поступающих в отделение реанимации и интенсивной терапии
C(a-v)O ₂	артериовенозная разница по кислороду
CaO ₂	содержание кислорода в артериальной крови

Cl _t , d	динамический легочно-торакальный комплайнс
CvO ₂	содержание кислорода в венозной крови
DO ₂	доставка кислорода тканям
ERO ₂	фракция экстракции кислорода
F	частота аппаратных дыхательных циклов
FiO ₂	фракция O ₂ во вдыхаемом воздухе
I/E	отношение времени вдоха ко времени выдоха
LIS	шкала повреждения легких
MV	минутный объем вентиляции
PC	режим ИВЛ с контролем по давлению
PIP	пиковое давление на вдохе
Qs/Q _t	фракция шунта
SOFA	шкала оценки тяжести полиорганной недостаточности у больных с сепсисом
Ti	время вдоха
VC	режим ивл с контролем по объему
VO ₂	потребление кислорода
V _t	дыхательный объем
PaO ₂	парциальное давление кислорода в артериальной крови
PaO ₂ / FiO ₂	респираторный индекс (индекс Горовица)
PaCO ₂	парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаев, Б. А. Комплексное лечение острого панкреатита / Б. А. Агаев, З. Е. Джафарли // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. – 2010. – № 4. – С. 63-66.
2. Арутюнян, А. В. Острый панкреатит: анализ заболеваемости в Красноярском крае / А. В. Арутюнян, Д. В. Черданцев, А. В. Арутюнян // Сборник трудов краевой научно-практической конференции, посвященной юбилею ГKBСМП им. Н.С. Краповича. – Красноярск :КрасГМУ, 2013. – С. 33-38.
3. Багненко, С. Ф. Профилактика и лечение острого травматического панкреатита / С. Ф. Багненко, В. Р. Гольцов // Анналы хирург.гепатологии. – 2010. – Т. 15, № 1. – С. 57-61.
4. Баранов, В. С. Геномика и молекулярная медицина / В. С. Баранов // Молекуляр. биология. – 2004. – Т. 38, № 1. – С.110-116.
5. Винник, Ю. С. Острый панкреатит: вопросы патогенеза, клиники, лечения: [монография] / Ю. С. Винник, М. И. Гульман, В. О. Попов. – Красноярск Зеленогорск, 1997. – 208 с.
6. Винник, Ю. С. Повреждения поджелудочной железы, осложненные острым панкреатитом: принципы диагностики и лечения / Ю. С. Винник, Д. В. Черданцев, О. В. Первова. – Красноярск Версо, 2014. – 157 с.
7. Власенко, А. В. Дифференциальная диагностика и лечение вариантов острого респираторного дистресс-синдрома: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.20 / Власенко Алексей Викторович. – М., 2012. – 42 с.
8. Власов, А. П. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии : монография / А. П. Власов, В. А. Трофимов, В. Г. Крылов. – М: Наука, 2009. – 222, [1] с.
9. Влияние генетических факторов на риск возникновения и особенности течения острого алкогольного панкреатита / Ю. С. Винник, О. В. Первова, Д. В. Черданцев [и др.] // Вестн. эксперим. и клин.хирургии. – 2010. – Т. 3, № 4. – С. 317-322.
10. Влияние маневра открытия альвеол на системное кровообращение и

транспорт кислорода у больных с острым повреждением легких/острым респираторным дистресс-синдромом / Р. М. Магомедов, Д. Н. Проценко, О. В. Игнатенко [и др.] // Клин.физиология кровообращения. – 2011. – № 3. – С. 20-24.

11. Волков, В. Е. Острый некротический панкреатит: актуальные вопросы классификации, диагностики и лечения локальных и распространенных гнойно-некротических процессов / В. Е. Волков, Н. Н. Чеснокова // Вестн. Чуваш.ун-та. – 2014. – № 2. – С. 211-217.

12. Выбор способа оптимизации ПДКВ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом / А. В. Власенко, В. В. Мороз, В. Н. Яковлев [и др.] // Общая реаниматология. – 2012. – Т. VIII, № 1. – С. 13-21.

13. Гарипов, Р. М. Острый деструктивный панкреатит: иммунологические аспекты в диагностике и лечении / Р. М. Гарипов, З. Р. Гайсина // Мед. вестн. Башкортоста. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 55-60.

14. Герасимов, Л. В. Микрореологические нарушения при критических состояниях / Л. В. Герасимов, В. В. Мороз, А. А. Исакова // Общая реаниматология. – 2010. – Т. VI, № 1. – С. 74-78.

15. Государственный доклад о состоянии здоровья населения и деятельности здравоохранения Красноярского края в 2012 году / гл. ред. В. Н. Янин. – Красноярск : Б.и., 2013. – 344 с.

16. Деструктивный панкреатит. Доказательные методы диагностики и лечения / под ред. В.С. Савельева. – М. : РАСХИ, 2010. – С. 12.

17. Диагностика и интенсивная терапия острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома / А. И. Грицан, А. П. Колесниченко, А. В. Власенко [и др.] // Сборник материалов III-го международного конгресса по респираторной поддержке, Красноярск. – 2009. – С. 51.

18. Диагностика и профилактика послеоперационного панкреатита / Д. В. Вычужанин, А. В. Егоров, В. В. Левкин [и др.] // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2012. – № 4. – С. 63-69.

19. Дифференцированная лечебно-диагностическая тактика при острым

панкреатите / М. В. Лысенко [и др.]. – М : Гл. воен. клин. госпиталь им. Н. Н. Бурденко, 2007. – 202 с.

20. Дифференцированное лечение острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами / В. В. Мороз, А. В. Власенко, А. М. Голубев [и др.] // Общая реаниматология. – 2011. – Т. VII, № 4. – С. 5-15.

21. Значение кислородного баланса в терапии больных с сепсисом и полиорганной недостаточностью / А. В. Власенко, Д. А. Остапченко, А. В. Рылова [и др.] // Клин. анестезиология и реаниматология. – 2008. – Т. 5, № 1. – С. 2-8.

22. Информативность индекса оксигенации при диагностике острого респираторного дистресс-синдрома / А. В. Власенко, В. В. Мороз, В. Н. Яковлев [и др.] // Общая реаниматология. – 2009. – Т. 5, № 5. – С. 54-62.

23. Кассиль, В. Л. Острый респираторный дистресс-синдром / В. Л. Кассиль, Е. С. Золотокрылина. – М. : Медицина, 2003 (ОАО Яросл. полигр. комб.). – 222, [1] с.

24. Кассиль, В. Л. Острый респираторный дистресс-синдром и гипоксемия / В. Л. Кассиль, Ю. Ю. Сапичева, Х. Х. Хапий. – М : МЕДпресс-информ, 2014. – 142, [1] с.

25. Клинический протокол диагностики и лечения острого панкреатита в Самарской области: метод. рекомендации для врачей-хирургов / Е. А. Корымасов, С. А. Иванов, П. В. Мачехин [и др.]. – Самара : СамГМУ, 2008. – 22 с.

26. Козаченко, А. В Острый панкреатит / А. В. Козаченко // Вестн. клуба панкреатологов. – 2012. – № 15. – С.11-15.

27. Комплексное лечение стерильного панкреонекроза / Ю. В. Никифоров, С. В. Михайлузов, Е. В. Моисеев [и др.] // Общая реаниматология. – 2009. – Т. 5, № 3. – С. 57-64.

28. Коррекция расстройств микроциркуляции и профилактика реперфузионных нарушений у пострадавших с сочетанной шокогенной травмой / С. Ф. Багненко, Б. Н. Шах, В. Н. Лапшин [и др.] // Клин. физиология кровообращения. – 2007. – № 4. – С. 49 – 55.

29. Коррекция синдрома эндогенной интоксикации при остром панкреатите / А. П. Власов, В. Г. Крылов, Т. И. Григорьева [и др.] // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2010. – № 5. – С. 60-64.
30. Кубышкин, В. А. Острый панкреатит / В. А. Кубышкин // Тихоокеан. мед. журн. – 2009. – № 2. – С 48-52.
31. Кукош, М. В. Острый деструктивный панкреатит: учеб.пособие по хирургии для студентов мед. вузов / М. В. Кукош, М. С. Петров. – Н. Новгород : НГМА, 2006. – 123 с.
32. Кукош, М. В. Современные серологические маркеры острого панкреатита / М. В. Кукош, М. С. Петров, Н. В. Емельянов // Новый мед. журн. – 2003. – № 2-3. – С.8-12.
33. Курсов, С. В. Транспорт кислорода у больных с абдоминальным сепсисом при высокой оценке по шкале APACHE II / С. В. Курсов // Медицина неотлож. состояний. – 2012. – № 6 (45). – С. 34-38.
34. Литвин, А. А. Инфицированный панкреонекроз / А. А. Литвин. – М : Интеграция, 2011. – 239 с.
35. Маев, И. В. Роль мутации гена катионического трипсиногена (PRSSI-гена) в патогенезе хронического панкреатита / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый // Клини. медицина. – 2004. – Т. 82, № 10. – С. 12-17.
36. Максимова, М. А. Возможности компьютерной томографии в оценке степени тяжести острого панкреатита и прогнозировании его исхода / М. А. Максимова, М. И. Филимонов, Г. Г. Кармазановский // Мед. визуализация. – 2010. – № 1. – С. 130-132.
37. Малков, И. С. Лечение острого панкреатита: поиски и решения / И. С. Малков // Практи. медицина. – 2010. – № 2 (41). – С. 24-29
38. Марино, П. Л. Интенсивная терапия / П. Л. Марино ; пер. с англ. под общ. ред. А. П. Зильбера. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 768 с.
39. Миллер, С. В. Современная тактика и результаты лечения больных панкреанекрозом / С. В. Миллер, Ю. С. Винник, О. В. Теплякова // Вестн. клуба панкреатологов. – 2012. – № 16. – С. 45-48.

40. Мороз, В. В. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома / В. В. Мороз, А. М. Голубев // Общая реаниматология. – 2007. – Т. III, № 5-6. – С. 7-9.
41. Мороз, В. В. Сепсис: принципы диагностики / В. В. Мороз, А. М. Голубев // Общая реаниматология. – 2013. – Т. 9, № 6. – С. 5-10.
42. Назыров, Ф. Г. Острый панкреатит / Ф. Г. Назыров // Вестн. экстрен. медицины. – 2010. – № 4. – С. 8-14.
43. Нарушение центральной и периферической гемодинамики при остром панкреатите / М. Д. Дибиров, Д. В. Ларичев, А. А. Юанов [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 7-11.
44. Невская, Н. А. Антиоксиданты в интенсивной терапии перитонита / Н. А. Невская // Дальневост. мед. журн. – 2009. – № 4. – С. 126-130.
45. Об оптимизации хирургической тактики в лечении панкреонекроза / Д. Б. Демин, В. В. Солосин, А. Г. Григорьев [и др.] // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН. – 2012. – № 4-1. – С. 28-31.
46. Объективная оценка тяжести больных острым панкреатитом с помощью прогностических шкал / Ю. С. Винник, С. В. Миллер, Е. В. Онзуль [и др.] // Сиб. мед. обозрение. – 2010. – Т. 66, № 6. – С.13-18.
47. Оптимизация ПДКВ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом, вызванным прямыми и непрямыми повреждающими факторами / В. В. Мороз, А. В. Власенко, В. Н. Яковлев [и др.] // Общая реаниматология. – 2012. – Т. VIII, № 3. – С. 5-13.
48. Основы интенсивной терапии и анестезиологии: в схемах и таблицах : учеб. пособие / под ред. М. Ю. Кирова, В. В. Кузькова. – Архангельск : Сев. гос. мед. ун-т, 2011. – 191 с.
49. Остапченко, Д. А. Кислородный баланс у больных с сепсисом и полиорганной недостаточностью / Д. А. Остапченко, А. В. Власенко, А. В. Рылова // Общая реаниматология. – 2007. – Т. 3, № 2. – С.52-56.
50. Острый деструктивный панкреатит: диагностика и лечение / С. Н. Стяжкина, В. А. Ситников, А. В. Леднева [и др.] // Междунар. журн.

приклад.ифунд. исслед. – 2011. – № 5. – С. 110-112.

51. Острый деструктивный панкреатит: этиология, классификация, особенности течения / Г. Р. Самигулина, Е. А. Спиридонова, Е. В. Ройтман [и др.] // Вестн. интенсив. терапии. – 2012. – № 4. – С. 10-13.

52. Острый панкреатит / под ред. Э. В. Недашковского. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 266 с.

53. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы : рук.для врачей / Р. В. Вашетко, А. Д. Толстой, А. А. Курыгин [и др.]. – СПб. [и др.] : Питер, 2000. – 309 с.

54. Острый панкреатит. Проблемы диагностики и лечения / И. И. Теслюк, В. В. Сулик, В. К. Сулик [и др.] // Хирургия Украины. – 2010. – № 3 (35). – С. 116-121.

55. Острый панкреатит. Результаты хирургического лечения / В. И. Хрупкин, А. Н. Афанасьев, В. В. Фролков [и др.] // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. – 2013. – Т. VI, № 2 (19). – С. 227-233.

56. Острый панкреатит: дифференцированная лечебно-диагностическая тактика / М. В. Лысенко, А. С. Девятов, С. В. Урсов [и др.]. – М. : Литтерра, 2010. – 167 с.

57. Острый панкреатит: клиника, диагностика, программа комплексного лечения / Е. М. Кон, В. А. Черкасов, М. Г. Урман [и др.]. – Пермь : Перм. гос. мед. акад., 2001. – 181 с.

58. Острый панкреатит: морфологические аспекты течения заболевания / В. Г. Фирсова, В. В. Паршиков, С. С. Кузнецов [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 86-95.

59. Острый панкреатит: некоторые вопросы диагностики и лечения / Ю. В. Сидорова, А. В. Шабунин, А. В. Араблинский [и др.] // Диагност. и интервенц. радиология. – 2011. – Т. 5, № 2. – С. 15-26.

60. Острый респираторный дистресс-синдром : практ. рук. : по материалам V науч.-практ. конф. РАСХИ (Москва, июнь, 2006) / под ред. Б. Р. Гельфанда, В. Л. Кассиля. – М : Литтерра, 2007. – 231 с.

61. Острый респираторный дистресс-синдром: определение, современные подходы к диагностике и лечению / В. Н. Яковлев, В. Г. Алексеев, В. В. Мороз [и др.] // Вестн. Мед.стом. ин-та. – 2011. – Вып. 13. – С. 7-17.
62. Панкреонекроз: (диагностика, прогнозирование и лечение) / И. И. Затевахин, М. Ш. Цициашвили, М. Д. Будурова [и др.]. – М. : Б.и., 2007. – 223 с.
63. Панкреонекроз и его осложнения / Н. Ш. Бурчуладзе, А. Г. Бебуришвили, Д. В. Михайлов [и др.] // Вестн. Волгоград. гос. мед. ун-та. – 2009. – № 3 (31). – С. 110-115.
64. Паршиков, В. В. Острый панкреатит: современные подходы к консервативному лечению / В. В. Паршиков, В. Г. Фирсова // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. – 2012. – Т. V, № 2. – С. 478-485.
65. Патогенетические основы предупреждения негативных влияний операционной травмы при остром панкреатите / А. П. Власов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Том VI, № 2. – С. 161–167.
66. Патогенез и дифференциальная диагностика острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами / В. В. Мороз, А. В. Власенко, А. М. Голубев [и др.] // Общая реаниматология. – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 5-13.
67. Патогенетические основы прогнозирования острого панкреатита / А. П. Власов, И. В. Бардина, Э. И. Начкина [и др.] // Фунд. исслед. – 2011. – № 5. – С. 28-36.
68. Первова, О. В. Деструктивный панкреатит: комплексное решение проблемы / О. В. Первова, Д. В. Черданцев, Ю. С. Винник // Актуальные вопросы диагностики и лечения хирургической инфекции : материалы юбилейной конф., посвящ. 10-летию образования Краснояр. краевого гнойно-септического центра. – Красноярск : ОИиПД ККМИАЦ, 2011. – С. 77-86.
69. Полиорганная недостаточность при остром деструктивном панкреатите (патогенез, клиника, диагностика, профилактика и лечение): пособие для врачей / Ф. Багненко, В. Р. Гольцов, М. И. Андреев [и др.]. – СПб., 2009. – 30 с.

70. Послеоперационный панкреатит при хирургических вмешательствах на поджелудочной железе / А. Г. Кригер, В. А. Кубышкин, Г. Г. Кармазановский [и др.] // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2012. – № 4. – С. 63-69.

71. Потребление кислорода в легких и в большом круге кровообращения – разные методы оценки одной величины или разные величины? / А. В. Перфилова, Т. А. Громова, К. М. Лебединский [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 1. – С.43-47.

72. Прогноз и тактика хирурга при остром панкреатите / С. В. Авакимян, Д. А. Жане, М. Т. Дидигов [и др.] // Вестн. Сев.-Запад. гос. мед. ун-та им. И. И. Мечникова. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 15-19.

73. Протокол искусственной вентиляции легких у пациентов с респираторным дистресс-синдромом при тяжелом сепсисе и септическом шоке / И. Накашидзе, Н. Цинцадзе, Н. Кобаладзе [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2012. – Т. 13, № 3. – С. 252-254.

74. Пугаев, А. В. Острый панкреатит / А. В. Пугаев, Е. Е. Ачкасов. – М. : Профиль, 2007. – 335 с.

75. Ранняя диагностика ДВС-синдрома у больных с тяжелым острым панкреатитом / Е. А. Корымасов, Р. М. Джарар, Ю. В. Горбунов [и др.] // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 279-282.

76. Респираторная медицина : руководство : [в 2 т.] / под ред. А. Г. Чучалина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1 – С. 668-681.

77. Роль генетических мутаций в развитии острого алкогольного панкреатита / Ю. С. Винник, О. В. Первова, Д. В. Черданцев [и др.] // Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Краевой клинической больницы. – Красноярск : РИЦ ОРИОН, 2012. – С. 36-38.

78. Роль оценки статистической петли давление-объем в дифференциальной диагностике и оптимизации параметров респираторной поддержки при паренхиматозной дыхательной недостаточности / А. И. Ярошецкий, Д. Н. Проценко, Е. С. Ларин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 2. – С. 21-26.

79. Руднов, В. А. Фармакологические методы коррекции воспаления при остром повреждении легких / В. А. Руднов // Инфекции в хирургии. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 25-32.
80. Савельев, В. С. Панкреонекрозы / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич. – М. : Мед. информ. агентство, 2008. – 259 с.
81. Саганов, В. П. Оптимизация диагностической и лечебной тактики при стерильном панкреонекрозе / В. П. Саганов, Е. Н. Цыбиков, А. О. Занданов. – Улан-Удэ : Бурят. гос. ун-т, 2008. – 145 с.
82. Свиридов, С. В. Тактика инфузионной терапии при лечении острого панкреатита / С. В. Свиридов, Д. А. Гафоров, В. С. Бакушин // Рос. мед. журн. – 2011. – № 3. – С. 51-54.
83. Сепсис в начале XXI в. : классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение патолого-анатомическая диагностика : практ. рук. / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – М. : Литера, 2006. – С. 81-113.
84. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение : практ. рук. / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – М. : МИА, 2010. – 352 с.
85. Система микроциркуляции при критических состояниях, обусловленных абдоминальным сепсисом / С. Л. Кан, А. А. Косовских, Ю. А. Чурляев [и др.] // Общая реаниматология. – 2011. – Т. 7, № 4. – С. 20-23.
86. Скутова, В. А. Острый деструктивный панкреатит как актуальная проблема ургентной абдоминальной хирургии / В. А. Скутова, С. Ю. Абросимов, Ю. Я. Чайковский // Вестн. Смоленск. гос. мед. акад. – 2011. – № 1. – С. 68-70.
87. Тяжелый острый панкреатит с ранней прогрессирующей полиорганной недостаточностью / И. В. Александрова, М. Е. Ильинский, С. И. Рей [и др.] // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2013. – № 9. – С. 29-33.
88. Участие мутантных генов в патогенезе острого идиопатического панкреатита / Ю. С. Винник, О. В. Первова, Д. В. Черданцев [и др.] // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. – 2011. – Т. 4, № 3. – С. 446-449.
89. Фирсова, В. Г. Острый панкреатит: современные аспекты патогенеза и

классификации / В.Г. Фирсова, В.В. Паршиков, В.П. Градусов // СТМ. – 2011. – № 2. – С. 127-134.

90. Фирсова, В. Г. Острый панкреатит: современные подходы к хирургическому лечению / В. Г. Фирсова, В. В. Паршиков // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. – 2012. – Т. V, № 4. – С. 715-721.

91. Французов, В. Г. Роль нутриционной поддержки в интенсивной терапии больных с острым панкреатитом / В. Г. Французов, И. Е. Хорошилов // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2009. – № 6. – С. 58-60.

92. Хирургическая тактика при инфицированных формах панкреонекроза / В. П. Саганов [и др.]. – Улан-Удэ : Бурят. гос. ун-т, 2008. – 97, [1] с.

93. Хорошилов, С. Е. Предупреждение развития острого повреждения легких в ферментативной фазе тяжелого острого панкреатита / С. Е. Хорошилов, А. В. Марухов // Трудный пациент. – 2013. – Т.11, № 10. – С. 33-37.

94. Черданцев, Д. В. Генетические аспекты идиопатического панкреатита / Д. В. Черданцев, Ю. С. Винник, О. В. Первова // Актуальные вопросы хирургии : сб. ст. краевой науч.-практ. конф., посвящ. памяти акад. Б. С. Гракова. – Красноярск, 2008. – С.157-158.

95. Черданцев, Д. В. Некоторые особенности патогенеза синдрома системного воспалительного ответа у больных острым панкреатитом / Д. В. Черданцев // Вестн. клин. больницы № 51. – 2009. – Т. III, № 5. – С. 17-22.

96. Черданцев, Д. В. Острый панкреатит: эпидемиология, классификация, оценка тяжести / Д. В. Черданцев // Вестн. клин. больницы № 51. – 2008. – Т. III, № 3. – С. 16-20.

97. Шабунин, А. В. Острый деструктивный панкреатит и его осложнения : пособие для врачей / под ред. Н. А. Яицкого. – СПб. : СПбГМУ, 2005. – 47 с.

98. Шабунин, А. В. Панкреонекроз: диагностика и лечение / А. В. Шабунин, А. В. Араблинский, А. Ю. Лукин. – М. : ГЭОТАР-Медиа ; Чебоксары : Чебоксар. тип. № 1, 2014. – 89 с.

99. Шапошников, В. И. К вопросу лечения панкреонекроза / В. И. Шапошников, В. В. Зорик, С. Н. Ралко // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО

РАМН. – 2012. – № 4-1. – С. 143-147.

100. Щербюк, А. Н. Острый панкреатит / А. Н. Щербюк. – М. : Русский врач, 2007. – 325 с.

101. Эволюция диагностики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома на основе новейших медицинских технологий / Ю. В. Марченков, А. В. Власенко, В. В. Мороз [и др.] // Общая реаниматология. – 2012. – Т. 8, № 4. – С. 22-29.

102. A Randomized Clinical Trial of Hydroxymethylglutaryl- Coenzyme A Reduc-tase Inhibition for Acute Lung Injury (The HARP Study)/ T. Craig, M. Duffy, M. Shyamsundar [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol.183 , № 5– P. 620-626.

103. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem / P. Pederzoli, S. Bassi, S. Vesentini [et al.] // Surg. Gynecol. Obstet. – 1993. – Vol. 176, № 5. – P. 480-483.

104. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis / F. C. Eatock, P. Chong, N. Menezes [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100, № 2. – P. 432-439.

105. Acute lung injury and ARDS in acute pancreatitis: mechanisms and potential intervention / M. T. Zhou, C. S. Chen, B. C. Chen [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, № 17. – P. 2094-2099.

106. Acute lung injury in acute pancreatitis – awaiting the big leap / H. Akbarshahi, A. H. Rosendahl, G. Westergren-Thorsson [et al.] // Respir. Med. – 2012. – Vol. 106, issue 9. – P. 1199-1210.

107. Acute lung injury in patients with severe acute pancreatitis / H. Lei, W. Minghao, Y. Xiaonan [et al.] // Turk. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 24, № 6. – P. 502-507.

108. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century : the state of the art / A. F. Tonsi, M. Bacchion, S. Crippa [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, № 24. – P. 2945-2959.

109. Acute pancreatitis-associated lung injury: pathophysiological mechanisms

and potential future therapies / X. Zhao, R. Andersson, X. Wang [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 37, № 12. – P. 1351-1358.

110. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition / V. M. Ranieri, G. D. Rubenfeld, B. T. Thompson [et al.] // JAMA. – 2012. – Vol. 307, № 23. – P. 2526-2533.

111. Al Mofleh, I. A. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors / I. A. Al Mofleh // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, № 5. – P. 675-684.

112. Alcoholic pancreatitis: new pathogenetic insights / L. Lucrezio, M. Bassi, M. Migliori [et al.] // Minerva Med. – 2008. – Vol. 99, № 4. – P. 391-398.

113. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. De Witt [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108, № 9. – P. 1400-1415.

114. Amato, M. B. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome / A. Amato, C. Barbas, D. Medeiros // N. Engl. J. Med. – 1998 – Vol. 338, № 6 – P. 347-354.

115. An expanded definition of adult respiratory distress syndrome / J. P. Murray, M. A. Matthay, J. M. Luce [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. – 1988. – Vol. 138, № 3. – P. 720-723.

116. Andersson, R. Fatal acute pancreatitis. Characteristics of patients never reach in hospital / R. Andersson, A. Andrén-Sandberg // Pancreatol. – 2003. – Vol. 3, № 1. – P. 64-66.

117. Antibiotic use in necrotizing pancreatitis. Results of a controlled study / M. Schwarz, R. Isenmann, H. Meyer [et al.] // Dtsch. Med. Wochenschr. – 1997. – Vol. 122, № 12. – P. 356-361.

118. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock / D. Brealey, M. Brand, I. Hargreaves [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 360, № 9328. – P. 219-223.

119. Ates, F. Clinical significance of pulmonary function tests in patients with acute pancreatitis / F. Ates, S. S. Hacievliyagil, M. Karıncaoglu // Dig. Dis. Sci. – 2006.

– Vol. 51, № 1. – P. 7-10.

120. Autoimmune pancreatitis misdiagnosed as a tumor of the head of the pancreas / E. Brauner, J. Lachter, O. Ben-Ishay [et al.] // World J. Gastrointest. Surg. – 2012. – Vol. 4, № 7. – P. 185-189.

121. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon / S. Fritz, T. Hackert, W. Hartwig // Am. J. Surg. – 2010. – Vol. 200, № 1. – P. 111-117.

122. Balani, A. R. Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention / A. R. Balani, J. H. Grendell // Drug. Saf. – 2008. – Vol. 31, № 10. – P. 823-837.

123. Beger, H. G. Natural history of necrotizing pancreatitis / H. G. Beger, B. Rau, R. Isenmann // Pancreatology. – 2003. – Vol. 3, № 2. – P. 93-101.

124. Bhatia, M. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome / M. Bhatia, S. Moolchala // J. Pathol. – 2004. – Vol. 202, № 2. – P. 145-156.

125. Blocking pulmonary ICAM-1 expression ameliorates lung injury in established diet-induced pancreatitis / A. H. Lundberg, K. Fukatsu, L. Gaber [et al.] // Ann. Surg. – 2001. – Vol. 233, № 2. – P. 213-220.

126. Bradley, E. L. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992 / E. L. Bradley // Arch Surg. – 1993. – Vol. 128, № 5. – P. 586-590.

127. Bradley, E. L. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis / E. L. Bradley, K. Allen // Am. J. Surg. – 1991. – Vol. 161, № 1. – P. 19-24.

128. Bradley, E. L. Management of severe acute pancreatitis: a surgical odyssey / E. L. Bradley, N. D. Dexter // Ann. Surg. – 2010. – Vol. 251, № 1. – P. 6-17.

129. Bronchoalveolar lavage neuregulin-1 is elevated in acute lung injury and correlates with inflammation / J. H. Finigan, R. Mishra, V. T. Vasu [et al.] // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 41, № 2. – P. 396-401.

130. Browne, G.W. Pathophysiology of pulmonary complications of acute pancreatitis / G. W. Browne, C. S. Pitchumoni // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, № 44. – P. 7087-7096.
131. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update / A. F. Peery, E. S. Dellon, J. Lund [et al.] // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 143, № 5. – P.1179-1187.
132. Cain, S. M. Experimental models of pathologic oxygen supply dependency / S. M. Cain, S. E. Curtis // *Crit. Care Med.* – 1991. – Vol. 19, № 5. – P. 603-612.
133. Cappell, M. S. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy / M. S. Cappell // *Med. Clin. North. Am.* – 2008. – Vol. 92, № 4. – P. 889-923.
134. CFTR, PRSS1 and SPINK1 Mutations in the development of pancreatitis in Brazilian Patients / A. L. Bemardino, D. R. Guarita, C. B. Mott [et al.] // *JOP.* – 2003. – Vol. 4, № 5. – P. 169-177.
135. Chemokine receptor CXCR3 is involved in the acute pancreatitis-associated lung injury / J. Shen, R. Wanb, Z. Shen [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2012. – Vol. 66, № 5. – P. 390-396.
136. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // *Gut.* – 2013. – Vol. 62, № 1. – P.102-111.
137. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones / J. P. Neoptolemos, D. L. Carr-Locke, N. J. London [et al.] // *Lancet.* – 1988. – Vol. 2, № 8618. – P. 979-983.
138. Critical care medicine : the essentials / ed. J. J. Marini, A. Wheeler. – Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins, 2010. – 708 p.
139. Critical level of oxygen delivery after cardiopulmonary bypass / T. Komatsu, K. Shibutani, K. Okamoto [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1987. – Vol. 15, № 3. – P. 194-197.
140. Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O₂ x kg(-

1) $\times \min(-1)$ / J. A. Lieberman, R. B. Weiskopf, S. Kelley [et al.] // *Anesthesiology*. – 2000. – Vol. 92, № 2. – P. 407-413.

141. Death due to acute pancreatitis. A retrospective analysis of 405 autopsy cases / I. G. Renner, W. T. Savage, J.L. Pantoja [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1985. – Vol. 30, № 10. – P.1005-1018.

142. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine / R. C. Bone, R. A. Balk, F. B. Cerra [et al.] // *Chest*. – 1992. – Vol. 101, № 6. – P.1644-1655.

143. Diminished lung injury with vascular adhesion molecule-1 blockade in choline-deficient ethionine diet-induced pancreatitis / C. S. Callicutt, O. Sabek, K. Fukatsu [et al.] // *Surgery*. – 2003. – Vol. 133, № 2. – P. 186-196.

144. Doctor, N. Management of severe acute pancreatitis / N. Doctor, P. Agarwal, V. Gandhi // *Indian. J. Surg.* – 2012. – Vol. 74, № 1. – P. 40-46.

145. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis / C. D. Johnson, A. N. Kingsnorth, C. W. Imrie [et al.] // *Gut*. – 2001. – Vol. 48, № 1. – P.62-69.

146. Downregulation of HMGB1 protects against the development of acute lung injury after severe acute pancreatitis / Z. G. Luana, X. J. Zhanga, X. H. Yina [et al.] // *Immunobiology*. – 2013. – Vol. 218, № 10. – P.1261-1270.

147. Dugernier, T Pancreatitis Organ specific problems Update April 2010. /Thierry Dugernier, Pascal Frileux, Marc Reynaert// *European Society of Intensive Care Medicine*. – 2010. – P. 1-63

148. Early activation of pulmonary TGF- β 1/Smad2 signaling in mice with acute pancreatitis-associated acute lung injury / H. Akbarshahi, A. Sam, C. Chen [et al.] // *Mediators Inflamm*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 148029.

149. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / E. P. Dellinger, J. M. Tellado, N. E. Soto [et al.] // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 245, № 5. – P. 674-683.

150. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial / A. Oria, D. Cimmino, C. Ocampo [et al.] // *Ann Surg.* – 2007. – Vol. 245, № 1. – P. 10-17.

151. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis of randomized trials / M. S. Petrov, H. C. van Santvoort, H. C. Besselink [et al.] // *Ann. Surg.* – 2008. – Vol. 247, № 2. – P. 250-257.

152. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis / U. R. Folsch, R. Nitsche, R. Ludtke [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336, № 4. – P. 237-242.

153. Early factors associated with fluid sequestration and outcomes of patients with acute pancreatitis / E. de-Madaria, P. A. Banks, N. Moya-Hoyo [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 12, № 6. – P. 997-1002.

154. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis – a single-center randomized study / I. Nordback, J. Sand, R. Saaristo [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2001. – Vol. 5, № 2. – P. 113-118.

155. Effect of 5-FU on modulation of disarrangement of immune-associated cytokines in experimental acute pancreatitis / X. L. Chen, S. Z. Ciren, H. Zhang [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, № 16. – P. 2032-2037.

156. Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled study / M. Yu, M. Levy, P. Smith [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1993. – Vol. 21, № 6. – P. 830-838.

157. Effectiveness of an inspiratory pressure-limited approach to mechanical ventilation in septic patients / I. Martin-Loeches, C. de Haro, R. P. Dellinger [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 41, № 1. – P. 157-164.

158. Effects and mechanisms of alveolar type II epithelial cell apoptosis in severe pancreatitis-induced acute lung injury / G. Liu, J. Zhang, H. Chen [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2014. – Vol. 7, № 3. – P. 565-572.

159. Elder, A. S. Dixon injury in acute pancreatitis: mechanisms underlying augmented secondary injury / A. S. Elder, G. T. Saccone, D. L. Dixon // *Pancreatology*. – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 49-56.
160. Elder, A. S. Lung injury in acute pancreatitis: mechanisms underlying augmented secondary injury / A. S. Elder, G. T. Saccone, D. L. Dixon // *Pancreatology*. – Vol. 12, issue 1. – P. 49-56.
161. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock / J. Tuschmidt, J. Fried, M. Astiz [et al.] // *Chest*. – 1992. – Vol. 102, № 1. – P. 216-220.
162. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials / M. S. Petrov, H. C. van Santvoort, M. G. Besselink [et al.] // *Arch. Surg.* – 2008. – Vol. 143, № 11. – P. 1111-1117.
163. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis / M. Al-Omran, Z. H. Albalawi, M. F. Tashkandi [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – № 1. – P. – 2.
164. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study / C. Brun-Buisson, C. Minelli, G. Bertolini [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2004. – Vol. 30, № 1. – P. 51-61.
165. Esteban, A. Prospective randomized trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. For the Spanish Lung Failure Collaborative Group / A. Esteban, I. Alia, F. Gordo // *Chest*. – 2000. – Vol. 117, № 6. – P. 1690-1696.
166. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: pancreas / L. Gianotti, R. Meier, D.N. Lobo [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 28, № 4. – P. 428-435.
167. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center / A. Raina, D. Yadav, A.M. Krasinskas [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104, № 9. – P. 2295–2306.
168. Evaluation of lung injury and respiratory mechanics in a rat model of acute pancreatitis complicated with endotoxin / A. S. Elder, G. T. Saccone, A. D. Bersten [et

al.] // *Pancreatology*. – 2012. – Vol. 12, № 3. – P. 240-247.

169. Extrapaneatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system / J. J. de Waele, L. Delrue, E. A. Hoste [et al.] // *Pancreas*. – 2007. – Vol. 34, № 2. – P. 185-190.

170. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage / E. Q. Mao, Y. Q. Tang, J. Fei [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl)*. – 2009. – Vol. 122, № 2. – P. 169-173.

171. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess / M. D. Haydock, A. Mittal, H. R. Wilms // *Ann. Surg.* – 2013. – Vol. 257, № 2. – P. 182-188.

172. Forsmark, C. E. AGA Institute technical review on acute pancreatitis / C. E. Forsmark, J. Baillie // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132, № 5. – P. 2022-2044.

173. Gladwin, M. T. The role of red blood cells and hemoglobin-nitric oxide interactions on blood flow / M. T. Gladwin, R. P. Patel // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 38, № 2. – P. 125-126.

174. Greer, S. E. Acute pancreatitis and critical illness: a pancreatic tale of hypoperfusion and inflammation / S. E. Greer, K. W. Burchard // *Chest*. – 2009. – Vol. 136, № 5. – P. 1413-1419.

175. Grendell, J. Editorial: drug-induced acute pancreatitis: uncommon or commonplace? / J. Grendell // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106, № 12. – P. 2189-2191.

176. Grönroos, J. M. Increased concentrations of synovial-type phospholipase A2 in serum and pulmonary and renal complications in acute pancreatitis / J. M. Grönroos, T. J. Nevalainen // *Digestion*. – 1992. – Vol. 52, № 3-4. – P. 232-236.

177. Guérin, C. Prone ventilation in acute respiratory distress syndrome / C. Guérin // *Eur. Respir. Rev.* – 2014. – Vol. 23, № 132. – P. 249-257.

178. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary / R. G. Martindale, S. A. McClave, V. W. Vanek [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37, № 5. –

P. 1757-1761.

179. Gut barrier failure in critical illness: lessons learned from acute pancreatitis / R. Andersson, J. Axelsson, G. Norrman [et al.] // J. Organ. Dysfunct. – 2006. – № 2. – P. 93-100.

180. Healthcare costs and long-term outcomes after acute respiratory distress syndrome: A phase III trial of inhaled nitric oxide / D. C. Angus, G. Clermont, W. T. Linde-Zwirble [et al.] // Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 34, № 12. – P. 2883-2890.

181. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis / M. Briel, M. Meade, A. Mercat [et al.] // JAMA. – 2010 – Vol. 303, № 9. – P. 865-873.

182. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock / C. Sprung, D. Annane, D. Keh [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358, № 2. – P. 111-124.

183. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans / J. J. Ronco, J. C. Fenwick, M. G. Tweeddale [et al.] // JAMA. – 1993. – Vol. 270, № 14. – P. 1724-1730.

184. IJPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: surgical management / S. Isaji, T. Takada, Y. Kawarada [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2006. – Vol. 13, № 1. – P. 48-55.

185. Impact of toll-like receptor 4 on the severity of acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury in mice / R. Sharif, R. Dawra, K. Wasiluk [et al.] // Gut. – 2009. – Vol. 58, № 6. – P. 813-819.

186. Incidence and outcomes of acute lung injury / G. D. Rubenfeld, E. Caldwell, E. Peabody [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353, № 16. – P. 1685-1693.

187. Incidence, management and recurrence rate of acute pancreatitis / R. Andersson, B. Andersson, P. Haraldsen [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 39, № 9. – P. 891-894.

188. Influence of contrast-enhanced computed tomography on course and outcome in patients with acute pancreatitis / W. Uhl, A. Roggo, T. Kirschstein [et al.] //

Pancreas. – 2002. – Vol. 24, № 2. – P. 191-197.

189. Influence of nuclear factor kappa B activation on inflammatory mediators of alveolar macrophages in rats with acute necrotizing pancreatitis / Y. Sailai, X. Yu, P. Baiheti [et al.] // J. Investig. Med. – 2010. – Vol. 58, № 1. – P. 38-42.

190. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in adults and children: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis / A. Afshari, J. Brok, A. Møller [et al.] // Anesth. Analg. – 2011– Vol. 112, № 6.– P. 1411-1421.

191. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis / J. M. Mirtallo, A. Forbes, S. A. McClave [et al.] // JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr. – 2012. – Vol. 36, № 3. – P. 284-291.

192. Johnson, C. D. Acute pancreatitis / C. D. Johnson, M. G. Besselink, R. Carter // BMJ. – 2014. – Vol. 349. – P. g4859.

193. Ketwaroo, G. A. Autoimmune pancreatitis / G. A. Ketwaroo, S. Sheth // Gastroenterol. Rep. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 27-32.

194. Krejci, V. Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis / V. Krejci, L. B. Hildebrand, G. H. Sigurdsson // Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 34, № 5. – P. 1456-1463.

195. Krzak, A. Nutrition therapy for ALI and ARDS / A. Krzak, M. Pleva, L. Napolitano // Crit. Care. Clin. – 2011 – Vol. 27, № 3 – P. 647-59.

196. Lempinen, M. Clinical value of severity markers in acute pancreatitis / M. Lempinen, P. Puolakkainen, E. Kemppainen // Scand. J. Surg. – 2005. – Vol. 94, № 2. – P. 118-123.

197. Lung complications in acute pancreatitis / M. G. Raghu, J. D. Wig, R. Kochhar [et al.] // JOP. – 2007. – Vol. 8, № 2. – P. 177-185.

198. Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study / D. M. Needham, E. Colantuoni, P. A. Mendez-Tellez [et al.] // BMJ. – 2012. – Vol. 344. – P. e2124.

199. Marik, P.E. What is the best way to feed patients with pancreatitis? /

P. E. Marik // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2009. – Vol. 15, № 2. – P. 131-138.

200. Mechanisms of acute inflammatory lung injury induced by abdominal sepsis / B. Neumann, N. Zantl, A. Veihelmann [et al.] // *Int. Immunol.* – 1999. – Vol. 11, № 2. – P. 217-227.

201. Metabolic dysfunction and depletion of mitochondria in hearts of septic rats / J.A. Watts, J.A. Kline, L.R. Thornton [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2004. – Vol. 36, № 1. – P. 141-150.

202. Meyers, M.A. Grey Turner's sign and Cullen's sign in acute pancreatitis / M.A. Meyers, M.A. Feldberg, M. Oliphant // *Gastrointest. Radiol.* – 1989. – Vol. 14, № 1. – P. 31-37.

203. Mitochondrial DNA and survival after sepsis: a prospective study / S. V. Baudouin, D. Saunders, W. Tiangyou [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366, № 9503. – P. 2118-2121.

204. Modern phase-specific management of acute pancreatitis / J. Werner, W. Uhl, W. Hartwig [et al.] // *Dig. Dis.* – 2003. – Vol. 21, № 1. – P. 38-45.

205. Mongardon, N. Is MOF an outcome parameter or a transient, adaptive state in critical illness? / N. Mongardon, A. Dyson, M. Singer // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2009. – Vol. 15, № 5. – P. 431-436.

206. Monitoring and complications by conservative treatment of severe acute pancreatitis / S. Novovic, M. L. Malmstrøm, A. Møller Andersen [et al.] // *Ugeskr. Laeger.* – 2013. – Vol. 175, № 21. – P. 1478-1481.

207. Morselli-Labate, A. M. Usefulness of serum IgG4 in the diagnosis and follow up of autoimmune pancreatitis: a systematic literature review and meta-analysis / A. M. Morselli-Labate, R. Pezzilli // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 24, № 1. – P.15-36.

208. MR imaging of acute pancreatitis: Correlation of abdominal wall edema with severity scores / R. Yanga, Z. L. Jing, X. M. Zhang [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2012. – Vol. 81, № 11. – P. 3041-3047.

209. Murine pancreatic duct ligation induces stress kinase activation, acute pancreatitis, and acute lung injury / D. K. Meyerholz, D. E. Williard, A. M. Grittmann

[et al.] // Am. J. Surg. – 2008. – Vol. 196, № 5. – P. 675-682.

210. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome / L. Papazian, J. Forel, A. Gacouin [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2010 – Vol. 363, №12. – P. 1107-1116.

211. Nevalainen, T. J. Phospholipase A2 in acute pancreatitis: new biochemical and pathological aspects / T. J. Nevalainen, A. J. Hietaranta, J. M. Gronroos // Hepatogastroenterology. – 1999. – Vol. 46, № 29. – P. 2731-2735.

212. Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock / G. Kreymann, S. Grosser, P. Buggisch [et al.] // Crit. Care Med. – 1992. – Vol. 21, № 7. – P. 1012-1019.

213. Pastor, C.M. Pancreatitis-associated acute lung injury: new insights / C. M. Pastor, M. A. Matthay, J. L. Frossard // Chest. – 2003. – Vol. 124, № 6. – P. 2341-2351.

214. Petersson, J. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung / J. Petersson, R. W. Glenny // Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. 44, № 4. – P. 1023-1041.

215. Pezzilli, R. Lung injury in acute pancreatitis / R. Pezzilli, L. Bellacosa, C. Felicani // JOP. – 2009. – Vol. 10, № 5. – P. 481-484.

216. Pierrakos, C. The changing pattern of acute respiratory distress syndrome over time: a comparison of two periods / C. Pierrakos, J. L. Vincent // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40, № 3. – P. 589-595.

217. Pontes-Arruda, A. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock/ A. Pontes-Arruda, A. Aragão, J. Albuquerque // Crit. Care Med. – 2006 – Vol. 34, № 9. – P. 2325 - 2333.

218. Post-ERCP acute pancreatitis and its risk factors / A. Iorgulescu, I. Sandu, F. Turcu [et al.] // J. Med. Life. – 2013. – Vol. 6, № 1. – P. 109-113.

219. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / M. G. Besselink, H. C. van Santvoort, E. Buskens [et al.] // Lancet. – 2008. – Vol. 371, № 9613. – P. 651-659.

220. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Bai, J. Gao, D. W. Zou [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103, № 1. – P. 104-110.

221. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients / W. C. Shoemaker, P. L. Appel, H. B. Kram [et al.] // *Chest.* – 1988. – Vol. 94, № 6. – P. 1176-1186.

222. Quantitative measurement of P- and E-selectin adhesion molecules in acute pancreatitis: correlation with distant organ injury / A.H. Lundberg, D.N. Granger, J. Russell [et al.] // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 231, № 2. – P. 213-222.

223. Recommendations for sepsis management in resource-limited settings / M. W. Džnser, E. Festic, A. Dondorp [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2012. – Vol. 38, № 4. – P. 557-574.

224. Recurrent acute pancreatitis due to hypertriglyceridemia and acute lung injury / G. Sargın, A. Coşkun, H. Ş. Akın [et al.] // *İstanbul Med. J.* – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 143-145.

225. Relationship between O₂ delivery and O₂ consumption in adult respiratory distress syndrome / Z. Mohsenifar, P. Goldbach, D. P. Tashkin [et al.] // *Chest.* – 1983. – Vol. 84, № 3. – P. 267-271.

226. Relationship of thermodilution cardiac output to metabolic measurements and mixed venous oxygen saturation / C. K. Mahutte, M. B. Jaffe, S. A. Sasse [et al.] // *Chest.* – 1993. – Vol. 104, № 4. – P. 1236-1242.

227. Response of critically ill patients to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption: relationship to outcome / M. A. Hayes, E. H. Yau, A. C. Timmins [et al.] // *Chest.* – 1993. – Vol. 103, № 3. – P. 886-895.

228. Review on recent aspects of biochemical, cellular, physiological markers and environmental factors associated with acute lung inflammation & injury / V. Bhanothu, J. Theophilus, R. Rozati [et al.] // *Am. J. Biochemistry.* – 2012. – Vol. 2, № 5. – P. 74-88.

229. Risk factors for ERCP-Related complications: a prospective multicenter

study / P. Wang, Z. S. Li, F. Liu // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104, № 1. – P. 31-40.

230. Rogers, P. Non-invasive imaging in pancreatitis / P. Rogers, A. Tarig, G. Page // *BMJ.* – 2014. – Vol. 349. – P. g5223.

231. Sah, R. P. Autoimmune pancreatitis: an update on classification, diagnosis, natural history and management / R. P. Sah, S. T. Chari // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2012. – Vol.14, № 2. – P. 95-105.

232. Sarr, M. G. 2012 revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis / M. G. Sarr // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2013. – Vol. 123, № 3. – P. 118-124.

233. Sarr, M. G. Early fluid «resuscitation/therapy» in acute pancreatitis: which fluid? What rate? What parameters to gauge effectiveness? / M. G. Sarr // *Ann. Surg.* – 2013. – Vol. 257, № 2. – P. 189-190.

234. Severe acute pancreatitis – outcome following a primarily non-surgical regime / B. Andersson, H. Olin, G. Eckerwall [et al.] // *Pancreatology.* – 2006. – Vol. 6, № 6. – P. 536-541.

235. Severe acute pancreatitis in ICU: a 5-year audit / R. Durrani, O. Murphy, A. Kibeida [et al.] // *Critical. Care.* – 2014. – Vol. 18, suppl. 1. – P. 197.

236. Sharma, V. K. Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis / V. K. Sharma, C. W. Howden // *Am. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 94, № 11. – P. 3211-3214.

237. Shields, C. J. Lung injury in acute pancreatitis: mechanisms, prevention, and therapy / C. J. Shields, D. C. Winter, H. P. Redmond // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2002. – Vol.8, № 2. – P. 158-163.

238. Skin signs in acute pancreatitis: frequency and implications for prognosis / P. G. Lankisch, B. Weber-Dany, P. Maisonneuve [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 265, № 2. – P. 299-301.

239. Staging of severity and prognosis of acute pancreatitis by computed tomography and magnetic resonance imaging-a comparative study / M. Arvanitakis, G. Koustiani, A. Gantzarou [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2007. – Vol. 39, № 5. – P. 473-482.

240. Study on risk factors of severe pancreatitis complicated with lung injury [Electronic resource]/ Q. Chen, L. V. De-chao, C.A.O. Bin [et al.] // J. Hepatopancr. Surg. – 2012. – № 6. – URL: http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTotal-GDYW201206005.htm
241. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 / R. P. Dellinger, M. M. Levy, J. M. Carlet [et al.] // Intensive Care Med. – 2008. – Vol. 34, № 1. – P.17-60.
242. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 / R. P. Dellinger, M. M. Levy, A. Rhodes [et al.] // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41, № 2. – P.580-637.
243. The American-European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination / G. R. Bernard, A. Artigas, K. L. Brigham [et al.] // Am. J. Respir. Crit. CareMed. – 1994. – Vol.149, № 3 pt. 1. – P. 818-824.
244. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited / T. L. Bollen, H. C. van Santvoort, M. G. Besselink [et al.] // Br. J. Surg. – 2008. – Vol. 95, № 1. – P. 6-21.
245. The effect of vasodilation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients / D. Bihari, M. Smithies, A. Gimson [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 317, № 7. – P. 397-403
246. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects / D. de Backer, J. Creteur, M.-J. Dubois [et al.] // Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 34, № 2. – P. 403-408.
247. The efficiency of continuous regional intra-arterial infusion in the treatment of infected pancreatic necrosis / M. Zhou, B. Chen, H. Sun [et al.] // Pancreatology. – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 212-215.
248. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance / E. L. Burnham, W. J. Janssen, D. W. Riches [et al.] // Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. 43, № 1. – P. 276-285
249. The role of intestinal mucosa oxidative stress in gut barrier dysfunction of

severe acute pancreatitis / R. Tian, J. T. Tan, R. L. Wang [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2013. – Vol. 17, № 3. – P. 349-355.

250. The role of junctional adhesion molecule C (JAM-C) in acute pancreatitis / A. Vonlaufen, M. Aurrand-Lions, C. M. Pastor [et al.] // J. Pathol. – 2006. – Vol. 209, № 4. – P. 540-548.

251. The value of pro-calcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review / R. Mofidi, S. A. Suttie, P. V. Patil [et al.] // Surgery. – 2009. – Vol. 146, № 1. – P. 72-81.

252. Tissue oxygenation and perfusion in patients with systemic sepsis / M. Sair, P. J. Etherington, C. P. Winlove [et al.] // Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 29, № 7. – P. 1343-1349.

253. Prognostic value of venoarterial carbon dioxide gradient in patients with severe sepsis and septic shock / R. Trošković, T. Simurina, M. Zizak et al. // Croat. Med. J. – 2010. – Vol. 51. – P. 501–508.

254. Vadas, P. Elevated plasma phospholipase A2 levels: correlation with the hemodynamic and pulmonary changes in gram-negative septic shock / P. Vadas // J. Lab. Clin. Med. – 1984. – Vol. 104, № 6. – P. 873-881.

255. Van Woerkens, E. C. Profound hemodilution: what is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human? / E.C. van Woerkens, A. Trouwborst, J.J.vanLanschot // Anesth. Analg. – 1992. – Vol. 75, № 5. – P. 818-821.

256. Ventilation-induced neutrophil infiltration depends on nuclear factor- κ B and NF- κ B repressing factor / Y. T. Lai, C. W. Lin, C. H. Chang [et al.] // ERJ. – 2013. – Vol. 42, № 57. – P. 656.

257. Villatoro, E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis / E. Villatoro, C. Bassi, M. Larvin // Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – Vol. 18, № 4. – CD002941.

258. Villatoro, E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis / E. Villatoro, M. Mulla, M. Larvin // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – № 5. – P. 3.

259. Weg, J. G. Oxygen transport in adult respiratory distress syndrome and other acute circulatory problems: relationship of oxygen delivery and oxygen consumption / J. G. Weg // Crit. Care Med. – 1991. – Vol.19, № 5. – P. 650-657.

260. Wolff, C. B. Oxygen delivery: the principal role of the circulation / C. B. Wolff // Adv. Exp. Med. Biol. – 2013. – Vol. 789. – P. 37-42.

261. Zhang, X. ICAM-1 and acute pancreatitis complicated by acute lung injury / X. Zhang, D. Wu, X. Jiang // JOP. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 8-14.

262. APACHE II: A severity of disease classification system / W. A. Knaus, E. A. Draper, D. P. Wagner [et al.] // Crit.Care Med. – 1985. – Vol. 13, № 10. – P. 818-829.

263. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) / M. Singer [et al.] // JAMA. – 2016. – T. 315. – №. 8. – C. 801-810.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Схема респираторной поддержки при ОРДС у пациентов с некротическим панкреатитом. С. 91
2. Рисунок 2 – Схема оценки прогноза в процессе коррекции ОРДС. . . С. 94
3. Таблица 1 – Характеристика исследуемых больных в выделенных группах n = 94. С. 31
4. Таблица 2 – Характеристика исследуемых больных к III этапу исследования в выделенных группах. С. 32
5. Таблица 3 – Этиологическая и нозологическая структура некротического панкреатита, n = 94. С. 33
6. Таблица 4 – Признаки органной дисфункции зарегистрированные на этапах исследования. С. 34
7. Таблица 5 – Динамика параметров респираторной поддержки при некротическом панкреатите, осложненном сепсисом и септическим шоком при благоприятном исходе, Me (Q25; Q75). С. 41
8. Таблица 6 – Динамика параметров газообмена при некротическом панкреатите, осложненном сепсисом и ОРДС, при благоприятном исходе, Me (Q25; Q75). С. 43
9. Таблица 7 – Сравнение параметров респираторной поддержки при некротическом панкреатите, осложненном сепсисом и ОРДС, при благоприятном и неблагоприятном исходах, Me (Q25; Q75). С. 45
10. Таблица 8 – Сравнение параметров газообмена при некротическом панкреатите, осложненном сепсисом и ОРДС, при благоприятном и неблагоприятном исходах, Me (Q25; Q75). С. 47
11. Таблица 9 – Уровень взаимосвязи между PaO_2/FiO_2 и параметрами вентиляции при некротическом панкреатите, осложненном сепсисом и ОРДС, при благоприятном и неблагоприятном исходах. С. 49
12. Таблица 10 – Сравнение параметров респираторной поддержки при некротическом панкреатите, осложненном септическим шоком и

	ОРДС, при благоприятном и неблагоприятном исходах, Ме (Q25; Q75).	С. 50
13.	Таблица 11 – Сравнение параметров газообмена при некротическом панкреатите, осложненном септическим шоком и ОРДС, при благоприятном и неблагоприятном исходах, Ме (Q25; Q75).	С. 52
14.	Таблица 12 – Уровень взаимосвязи между PaO_2/FiO_2 и параметрами вентиляции при некротическом панкреатите, осложненном септическим шоком и ОРДС, при благоприятном и неблагоприятном исходах.	С. 53
15.	Таблица 13 – Результаты проведения респираторной поддержки при некротическом панкреатите, осложненном сепсисом ОРДС, n = 94.	С. 54
16.	Таблица 14 – Оценка динамики механических свойств легких и газообмена при переводе на ИВЛ и на претерминальном этапе, Ме (Q25; Q75).	С. 55
17.	Таблица 15 – Динамика показателей кровообращения на этапах проведения гемодинамической поддержки у пациентов с сепсисом и септическим шоком при благоприятном исходе, Ме (Q25; Q75) . .	С. 62
18.	Таблица 16 – Изменение показателей доставки и потребления кислорода у пациентов с сепсисом и септическим шоком при благоприятном исходе, Ме (Q25; Q75).	С. 64
19.	Таблица 17 – Сравнение параметров кровообращения у пациентов с некротическим панкреатитом, осложненным сепсисом и ОРДС, при благоприятном и неблагоприятном исходах, Ме (Q25; Q75).	С. 66
20.	Таблица 18 – Сравнение параметров доставки и потребления кислорода у пациентов с некротическим панкреатитом, осложненным сепсисом и ОРДС, при благоприятном и неблагоприятном исходах, Ме (Q25; Q75).	С. 67
21.	Таблица 19 – Сравнение параметров кровообращения у пациентов с	

	некротическим панкреатитом, осложненном септическим шоком и ОРДС, при благоприятном и неблагоприятном исходах, Ме (Q25; Q75).	С. 69
22.	Таблица 20 – Сравнение параметров доставки и потребления кислорода у пациентов с некротическим панкреатитом, осложненным септическим шоком и ОРДС, при благоприятном и неблагоприятном исходах, Ме (Q25; Q75).	С. 70
23.	Таблица 21 – Оценка динамики показателей кровообращения, доставки, потребления кислорода при переводе на ИВЛ и претерминальном этапе, Ме (Q25; Q75).	С. 71
24.	Таблица 22 – Динамика тяжести состояний пациентов исследуемых групп n = 94, Ме (Q25; Q75).	С. 73
25.	Таблица 23 – Результаты интенсивной терапии некротического панкреатита, осложненного сепсисом и острым повреждением легких, n = 94.	С. 74
26.	Таблица 24 – Относительный риск «критически значимых» величин оценки по шкалам тяжести.	С. 75
27.	Таблица 25 – Уровни относительного риска неблагоприятного исхода некоторых параметров кислородного статуса у пациентов 1 и 2 групп.	С. 76
28.	Таблица 26 – Уровень относительного риска благоприятного исхода $S(a-v)O_2$ у пациентов 1 и 2 групп.	С. 77