

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

Автореферат диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Грицан Галина Викторовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Григорьев Евгений Валерьевич

(Кемеровский государственный медицинский университет, заведующий курсом анестезиологии и реаниматологии, г. Кемерово)

доктор медицинских наук, профессор

Лейдерман Илья Наумович

(Уральский государственный медицинский университет, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП, г. Екатеринбург)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2016 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/397>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2016 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. 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 [Greer S. E., 2009; Johnson C. D., 2014; Pierrakos C., 2012; Chen Q., 2012; Weg J. G., 1991]. Летальность при развитии ОРДС остается очень высокой, в зависимости от степени тяжести повреждения легких она варьирует от 22 до 74 % [Савельев В. С. с соавт. 2008; Черданцев Д. В., 2008; Guérin C., 2014].

Следует констатировать, что, несмотря на большое количество исследований, посвященных проведению искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при ОРДС различного генеза, отсутствуют работы, посвященные сравнительной оценке 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 [Andersson R. et al., 2011; Shields C. J., 2002]. 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 [Кан С. Л. с соавт., 2011; Марченков Ю. В. с соавт., 2012; Невская Н. А., 2009; Grendell J. et al. 2011]. Поэтому основная цель терапии – оптимизация доставки кислорода в условиях его повышенного потребления, характерного для сепсиса и септического шока.

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.

Все вышесказанное и определяет актуальность настоящего исследования.

Степень разработанности темы. 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 (благоприятного и неблагоприятного). 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 (благоприятного или неблагоприятного), 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 артерио-венозной 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 заболевания (благоприятного и неблагоприятного) 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 дыхания 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 комплайенса до критического уровня (менее 20 мл/см вод. ст.), а также расстройств газообмена до уровня «запредельной» гипоксемии ($PaO_2/FiO_2 < 75$ мм рт. ст.).

В повседневной клинической практике у пациентов с септическим шоком целесообразно обеспечивать доставку кислорода с адресными значениями (570 мл/мин/м² и более) и потребление кислорода (более 170 мл/мин).

У пациентов с некротическим панкреатитом, осложненным сепсисом и ОРДС, для определения прогноза неблагоприятного исхода предложено 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 балла и более, SOFA – 10 баллов и более, LIS – более 3,5 балла 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, предоставленных 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 подтверждены статистическим анализом. Достоверность различий сравниваемых групп для количественных значений в случае нормального распределения по критерию Шапиро – Вилкса представлена в виде среднего (М) и стандартного отклонения (σ), при отсутствии нормального распределения – медианой и квантилями 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), на краевых научно-практических конференциях анестезиологов и реаниматологов «Актуальные вопросы интенсивной терапии, анестезии» (Красноярск, 2011; 2012; 2013; 2014), на заседаниях общества анестезиологов и реаниматологов (Красноярск, 2010; 2011; 2012; 2013; 2014), на 8-м съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (Москва, 2014), на 10-м Всероссийском Байкальском конгрессе анестезиологов-реаниматологов (Иркутск, 2015).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные вопросы хирургии» Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, 2014).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской

работы Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, номер государственной регистрации 01201250368.

Внедрение результатов работы в практику. Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии и реаниматологии Института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, в практической работе гнойно-септического центра Краевой клинической больницы (г. Красноярск).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций.

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 Краевой клинической больницы (г. Красноярск).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого. Проведено одноцентровое обсервационное исследование. Проанализированы результаты лечения 94 пациентов с некротическим панкреатитом, осложненным острым респираторным дистресс-синдромом и сепсисом. 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 SCCM/ESICM в 2016 г. Согласно международной классификации, утвержденной в Атланте (США) в 1992 году, пересмотренной на 6-м Всероссийском съезде хирургов в Волгограде в 2000 году, а также рекомендациям, принятым на Круглом столе «Диагностика и лечение острого панкреатита» в Санкт-Петербурге в 2014 году, у всех пациентов в наблюдаемых группах имел место некротический панкреатит с преобладанием в морфологической структуре смешанной формы. Распределение больных представлено в таблице 1.

Таблица 1 –Характеристика исследуемых больных в выделенных группах

Показатели	Группы исследования			
	1-я группа Сепсис (n = 68)		2-я группа Септический шок(n = 26)	
	Благоприятный исход	Неблагоприятный исход	Благоприятный исход	Неблагоприятный исход
Число больных, в том числе:	28	40/38	5	21/10
- мужчины, абс. Iэтап / - мужчины, абс. IIIэтап	17	25/23	3	18/8
- женщины, абс. I этап / - женщины, абс. IIIэтап	11	15/15	2	3/2
Возраст, лет (σ) Iэтап / IIIэтап	43,3 ± 11,0	46,8 ± 13,4 / 45,8 ± 15,1	45,6 ± 11,2	49,1 ± 9,9 / 41 ± 13,5

Для оценки механических свойств легких и газообмена исследования проводили на следующих этапах проведения респираторной поддержки: 1-е сутки (I этап), 3-и сутки (II этап), 5-е сутки (III 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. Оценка конечного результата терапии проводили по летальности к III этапу исследования, поскольку ранние летальные исходы ассоциировались с тяжелым ОРДС. На всех этапах исследования у больных регистрировались признаки органной дисфункции, обусловленные прогрессированием сепсиса.

Всем пациентам осуществляли комплексную терапию согласно рекомендациям по лечению острого некротического панкреатита, сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома. 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. Оценка механических свойств легких проводили у больных на основании регистрируемых в карте ИВЛ параметров: F , V_t , MV , PIP , $PEEP$, Clt . Динамическую оценку газообмена осуществляли путем мониторинга: SpO_2 , $PetCO_2$, с помощью многофункционального монитора Viridia-M4 (Agilent Technology Inc., США), FiO_2 , PaO_2 , $PaCO_2$, pH , $AaDO_2$, PaO_2/FiO_2 , по данным газового анализа (газоанализатор ABL 700, Radiometr, Дания). Оценка показателей доставки и потребления кислорода проводилась с использованием данных газового анализа на основе следующих показателей: CaO_2 , CvO_2 , $C(a-v)O_2$, DO_2 , VO_2 , O_2ER .

Оценка показателей гемодинамики осуществлялась с помощью динамического мониторинга ЭКГ во втором стандартном отведении, АДс, АДд, АДср, ЧСС с помощью многофункционального монитора ViridiaM4 (Agilent Technology Inc., США), центральное венозное давление методом

Вальдмана. Показатели центральной гемодинамики определяли с помощью ЭхоКГ. Оценка тяжести состояния проводилась по шкалам SOFA, LIS, Glasgow, АРАНЕ II. 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).

Методы статистической обработки. Описательная статистика для количественных значений в случае нормального распределения по критерию Шапиро – Вилкса представлена в виде среднего (М) и стандартного отклонения (σ), при отсутствии нормального распределения – медианой и квантилями 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 РС-IBM с помощью пакета программ «Microsoft Office 2010» и IBM SPSS Statistics 19.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка параметров биомеханики дыхания и газообмена в процессе респираторной поддержки при различной степени тяжести сепсиса у пациентов с некротическим панкреатитом. Проведенное исследование позволило конкретизировать, что у больных с некротическим панкреатитом, осложненным сепсисом и ОРДС, независимо от тяжести сепсиса, исхода течения заболевания (благоприятного или неблагоприятного) имеет место выраженное повреждение легких в виде ОРДС (оценка по шкале LIS $> 2,5$ баллов). С тенденцией к меньшей тяжести повреждения легких по шкале LIS у пациентов сепсисом с благоприятным исходом по отношению к септическому шоку. 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 соответственно этапам). 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» ИВЛ и следовать так называемым «Берлинским дефинициям по ОРДС» (2012). В частности, только у 7 человек из подгруппы сепсис с благоприятным исходом был достигнут целевой V_t 6 мл/кг (концепция *bebi-lang*) (рисунок 1). 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 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 75$ мм рт. ст.).

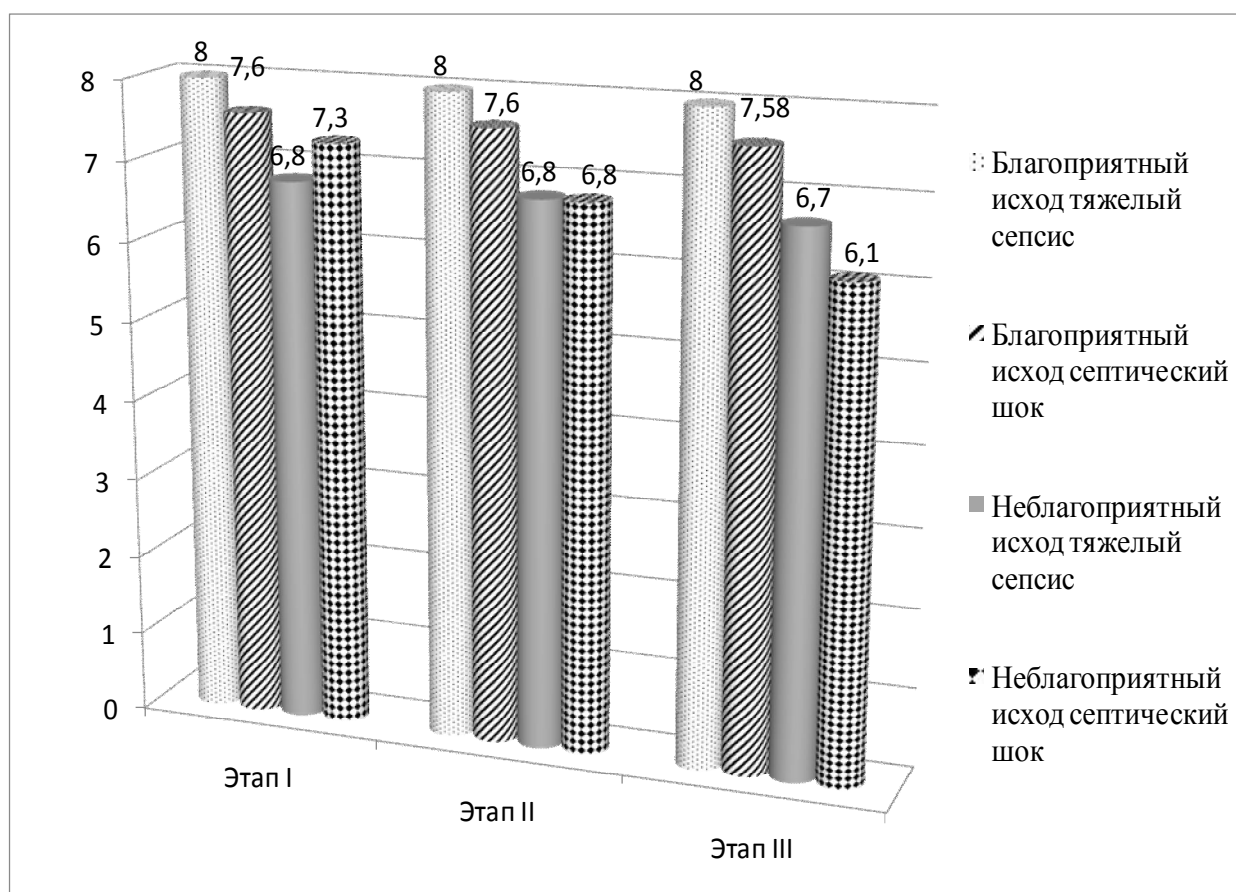


Рисунок 1 – Динамика изменений V_t , мл/кг

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 % больше, чем при сепсисе. У пациентов с сепсисом независимо от исхода параметры респираторной поддержки практически не различались, за исключением величины РЕЕР и тенденции к более высокому уровню динамического легочно-торакального комплайенса при благоприятном исходе.

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 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 и по времени экстубации значимо не различалось.

Оценка состояния доставки и потребления кислорода при различной степени тяжести сепсиса у пациентов с деструктивными формами панкреатита и ОРДС. Пациенты группы сепсиса и септического шока с благоприятным исходом не имели различий в CaO_2 (но она была ниже средне нормативных значений), SvO_2 , $S(a-v)O_2$. Однако в подгруппе сепсиса имело место меньшее потребление кислорода в сравнении с подгруппой септического шока на II (44,3 %) и III (47,8 %) этапах исследования. Доставка кислорода у пациентов группы сепсиса оказалась в среднем менее 520 мл/мин/м². Гемодинамическая поддержка позволяла, несмотря на достаточно невысокий уровень Hb , обеспечить на всех этапах исследования группы септического шока достаточный уровень DO_2 . Существенной разницы в уровне O_2ER тканями между подгруппами на всех этапах исследования не обнаружено. При сравнении подгрупп пациентов с сепсисом при благоприятном и неблагоприятном исходах

на I–III этапах исследования CaO_2 между подгруппами практически не различалось, тогда как величина CvO_2 в подгруппе с благоприятным исходом была выше, чем в подгруппе с неблагоприятным. Артерио-венозная разница по кислороду в подгруппе с благоприятным исходом возрастала на II и III этапах исследования на 24,5 % ($p < 0,02$) и 57,5 % ($p < 0,01$) в сравнении с подгруппой с неблагоприятным исходом, у которой данная величина оставалась практически на одном уровне. Вероятно, возрастание $S(a-v)O_2$ по кислороду характерно для благоприятного исхода. Величина DO_2 в обеих подгруппах была на первых трех этапах исследования в пределах средненормативных значений и значимо не различалась между данными подгруппами. В то же время уровень VO_2 в подгруппе с неблагоприятным исходом 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. Высокое VO_2 , особенно в подгруппе с неблагоприятным исходом, подтверждалось и статистически значимо большим уровнем O_2ER на II и III этапах исследования (в сравнении с подгруппой с благоприятным исходом на 15,8 % и 16,8 % соответственно, $p < 0,05$). При сравнении подгрупп пациентов с септическим шоком при благоприятном и неблагоприятном исходах CaO_2 между подгруппами практически не различались, тогда как величина CvO_2 на II этапе в подгруппе с благоприятным исходом была на 22,2 % выше, чем в подгруппе с неблагоприятным исходом. Доставка кислорода различалась на II–III этапах между подгруппами (8,8 % и 11,7 % соответственно), но в обеих подгруппах была практически в пределах средненормативных значений. В то же время уровень VO_2 в подгруппе с неблагоприятным исходом на I этапе исследования был выше на 40,5 %, но на II и III этапах, наоборот, в подгруппе с благоприятным исходом данный показатель был большим (на 12,9 % и 37,9 % соответственно), но без статистически значимой разницы. Экстракция кислорода тканями на II–III этапах также в подгруппе с неблагоприятным исходом на 13,6 % и 12,6 % соответственно была большей, чем в подгруппе с благоприятным исходом.

Оценка результатов интенсивной терапии и факторы риска неблагоприятного исхода больных при панкреатогенном сепсисе. 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 % ($p < 0,05$). В целом, летальность среди пациентов группы сепсиса составила 58,8 %, тогда как в группе септического шока она составила 80 %, что выше прогнозируемых уровней. Вероятнее всего, это связано с сочетанным характером патологии (некротический панкреатит, сепсис, острый респираторный дистресс-синдром).

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 %.

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

Выявлено, что факторами риска летального исхода при сепсисе и септическом шоке у больных с некротическим панкреатитом являются показатели DO_2 (более 600 мл/мин/м²) и O_2ER (> 36 %), тогда как параметры VO_2 , CaO_2 и SvO_2 не показали своей значимости. Риск неблагоприятного исхода повышался при повышении VO_2 , если оно не сопровождалось повышением $C(a-v)O_2$. 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».

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 2).

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

В ходе проведения интенсивной терапии, основанной на доказательных клинических рекомендациях, оценка прогноза в процессе коррекции ОРДС осуществляется по следующей схеме (рисунок 3).

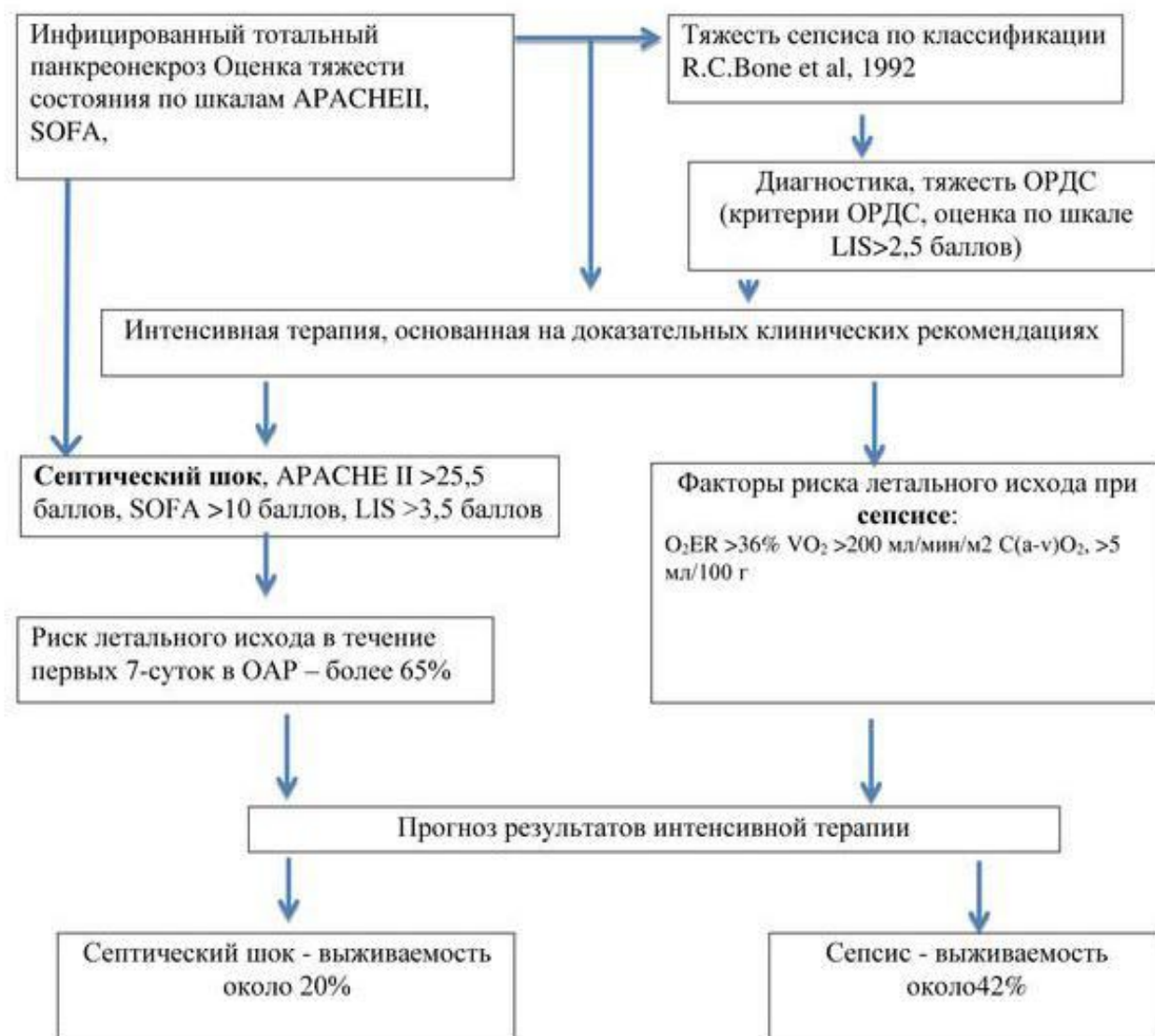


Рисунок 3 – Схема оценки прогноза в процессе коррекции ОРДС

Эффективность методики подтверждается предотвращением критических расстройств биомеханики дыхания, газообмена, доставки и потребления кислорода.

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 балла и 18,5 балла 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 то же 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 балла, SOFA > 10 баллов, LIS > 3,5 балла риск летального исхода в течение первых 7 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оценка эффективности интенсивной терапии больных деструктивными формами панкреатита, осложненными сепсисом и острым повреждением легких / А. И. Грицан [и др.; в том числе **Д. В. Гайгольник**] // **Сибирское медицинское обозрение**. – 2013. – № 5. – С. 69–74.

2. Сравнительная оценка параметров биомеханики дыхания и газообмена в процессе респираторной поддержки у больных с панкреонекрозом / А. И. Грицан [и др.; в том числе **Д. В. Гайгольник**] // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2013. – Т. 10, № 6. – С. 51–60.

3. Сравнительная оценка доставки и потребления кислорода при различной степени тяжести сепсиса у пациентов с деструктивными формами панкреатита / А. И. Грицан [и др.; в том числе **Д. В. Гайгольник**] // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2014. – Т. 11, № 5. – С. 26–34.

4. **Гайгольник, Д. В.** Анализ причин летальности больных с острым деструктивным панкреатитом, осложненных сепсисом и острым повреждением легких / **Д. В. Гайгольник**, А. И. Грицан, Р. А. Янковский // 13-й съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов : тезисы, 22–25 сентября 2012 г. / Под ред. член-корр. РАМН, проф. Ю. С. Полушина. – Санкт-Петербург: ООО Альта Астра, 2012. – С. 216.

5. Респираторная поддержка при ОРДС на фоне сепсиса у пациентов с панкреонекрозом / А. И. Грицан [и др.; в том числе **Д. В. Гайгольник**] // 14-й съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов : тезисы. – Казань, 2014. – С. 100–101.

6. **Гайгольник, Д. В.** Результаты проведения респираторной поддержки при деструктивных формах панкреатита, осложненного сепсисом и острым повреждением легких / **Д. В. Гайгольник**, А. И. Грицан, Г. В. Грицан // Актуальные проблемы анестезиологии и реанимации : материалы 10-го Всероссийского Байкальского конгресса. – Иркутск, 2015. – С. 10–11.

7. Эффективность энтеральной нутритивной поддержки у пациентов в критическом состоянии / **Д. В. Гайгольник** [и др.] // Актуальные вопросы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии : труды 7-й краевой научно-практической конференции. – Красноярск, 2011. – С. 44–46.

8. Особенности газообмена у больных с острым панкреатитом / **Д. В. Гайгольник** [и др.] // Актуальные вопросы диагностики и лечения хирургической инфекции : материалы конференции. – Красноярск, 2011. – С. 29–31.

9. Оценка тяжести состояния и исходов панкреонекроза, осложненного сепсисом и острым повреждением легких / **Д. В. Гайгольник** [и др.] // Современные проблемы анестезиологии и интенсивной терапии : материалы 8-й краевой научно-практической конференции анестезиологов-реаниматологов и неонатологов. – Красноярск, 2012. – С. 25–28.

10. **Гайгольник, Д. В.** Причины летальности больных с панкреонекрозом, осложненных сепсисом и острым респираторным дистресс-синдромом / **Д. В. Гайгольник**, А. И. Грицан, Р. А. Янковский // 70 лет на службе охраны здоровья населения Красноярского края : материалы научно-практической конференции, посвященной 70-летию Краевой клинической больницы. – Красноярск, 2012. – С. 44–46.

11. Доставка и потребление кислорода у пациентов с деструктивными формами панкреатита, осложненного сепсисом и ОРДС / **Д. В. Гайгольник** [и др.] // Актуальные вопросы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии : материалы 10-й краевой научно-практической конференции анестезиологов-реаниматологов и неонатологов. – Красноярск, 2014. – С. 56–62.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
ПДКВ	– положительное давление конца выдоха

РП	– респираторная поддержка
СПОН	– синдром полиорганной недостаточности
СШ	– септический шок
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
AaDO ₂	– альвеолярно-артериальный градиент по кислороду
APACHE II	– шкала оценки тяжести состояния больных, поступающих в отделения реанимации и интенсивной терапии
C(a-v)O ₂	– артериовенозная разница по кислороду
CaO ₂	– содержание кислорода в артериальной крови
Clt, d	– динамический легочно-торакальный комплайнс
CvO ₂	– содержание кислорода в венозной крови
DO ₂	– доставка кислорода тканям
ERO ₂	– фракция экстракции кислорода
FiO ₂	– фракция O ₂ во вдыхаемом воздухе
LIS	– шкала повреждения легких
PIP	– пиковое давление на вдохе
SOFA	– шкала оценки тяжести полиорганной недостаточности у больных с сепсисом
VO ₂	– потребление кислорода
Vt	– 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