

На правах рукописи

Гвоздик Татьяна Петровна

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ К ПОВТОРНЫМ ХИРУРГИЧЕСКИМ
ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ ПРИ ИНТРААБДОМИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ,
ОСЛОЖНЕННЫХ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

14.01.17 – хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Уфа – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Нартайлаков Мажит Ахметович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Галимов Олег Владимирович,
кандидат медицинских наук
Бакиров Салават Хамидуллович

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2012 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

С.В. Федоров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Одной из нерешенных проблем хирургии остается лечение абдоминальных хирургических инфекций, летальность при которых колеблется от 10 до 36,5%. В стадии полиорганной недостаточности (ПОН) или септического шока она может достигать 70–90% (Гельфанд Б.Р. и др., 2007; Савельев В.С., 2006; Тимербулатов В.М., 2007; Плечев В.В., 2008; Ling Y.C. et al., 2006; Hentrich M. et al., 2006).

Абдоминальная хирургическая инфекция осложняется сепсисом и ПОН в 40–80% случаев (Ерьюхин И.А., 2007; Schein M., 2002; Shapiro N.J. et al., 2005). Одним из компонентов, обуславливающих высокую летальность при абдоминальном сепсисе (АС), является развитие печеночной недостаточности (Плоткин Л.Л., 2007; Чернов В.Н., 2005). Нарушение функции печени у больных с АС регистрируется в 39–56,7% случаев (Руднов В.А., 2003). Число таких пациентов увеличивается на 4,5–5% в год (Купренков А.В., 2004). Несмотря на то, что летальность после операции прямо или косвенно связанная с печеночной недостаточностью (ПечН) может достигать 65–73% (Канцалиев А.Б., 1984; Marik P.E., 2005), оценке функционального состояния печени при сепсисе посвящено значительно меньшее число исследований. Наиболее изучена взаимосвязь системного воспаления с развитием острой дыхательной недостаточности и нарушением функции почек (Киров М. Ю. и др., 2004; Лутфарахманов И.И., 2006). Это связано как с отсутствием надежных ранних диагностических критериев ПечН, так и эффективных методов ее коррекции. Применяемые в настоящее время тесты (билирубин, АЛТ, АСТ) имеют низкую чувствительность и специфичность (Мишнев О.Д. и др., 2003; Нартайлаков М.А., 2005).

Важным аспектом, обуславливающим высокую летальность, является отсутствие эффективных мер защиты печени при сепсисе (Власов А.П. и др., 2006). В настоящее время гепатопротектор адеметионин широко используется при острой печеночной недостаточности различного генеза (Подымова С.Д., 2010; Ткач С.М., 2009), а антиоксидант на основе янтарной кислоты меглумина натрия сукцинат – при различных гнойно-воспалительных заболеваниях (Усенко Л.В., 2004; Косинец В.А., 2010). Сообщений об их совместном применении для коррекции ПечН при АС в доступных нам ресурсах не обнаружено.

Соответственно, контроль за патологическим очагом на всех этапах лечения больных с абдоминальной хирургической инфекцией является приоритет-

ной задачей, решение которой позволит оценить эффективность интенсивной терапии и определить показания к повторным saniрующим операциям, т. е. во время вносить изменения в лечебный процесс (Савельев В.С., 2006; Плоткин Л.Л., 2007; Луммер К.Б., 2010; Lamme V. et al., 2004; Agiler F. et al., 2005). Вышеизложенные обстоятельства послужили основанием для проведения данного исследования.

Цель работы. Улучшение результатов комплексного хирургического лечения больных с интраабдоминальными хирургическими инфекциями, осложненными печеночной недостаточностью.

Задачи исследования:

1. На архивном материале клиники изучить частоту и структуру интраабдоминальной хирургической инфекции, осложненной сепсисом и ПечН.

2. Оценить влияние развития ПечН на течение инфекционного процесса у больных АС.

3. Определить маркеры ПечН на основании динамики биохимических показателей и прокальцитонинового теста, мониторинга состояния больных по интегральным шкалам (APACHE II, SOFA).

4. Выявить эффективность коррекции ПечН с учетом ее маркеров, прогностических шкал APACHE II и SOFA, уровня прокальцитонина крови.

5. Определить сроки и показания для повторных хирургических вмешательств при инфекционных процессах с помощью известных прогностических шкал, уровня прокальцитонина (ПКТ) крови и динамики течения ПечН.

Научная новизна. Получены новые данные о структуре, этиологии и частоте интраабдоминальной хирургической инфекции, осложненной сепсисом и ПечН.

Впервые на основании анализа биохимических показателей, отражающих цитолиз, холестаза и синтетическую функцию печени, динамики физиологического состояния пациентов (APACHE II), органических нарушений (SOFA) и динамики ПКТ выделены маркеры ПечН при АС.

Научно обоснована необходимость коррекции ПечН, включающая внутривенное введение гепатопротекторов и антиоксидантов в послеоперационном периоде у больных с абдоминальной хирургической инфекцией.

Впервые на основании анализа уровня ПКТ, прогностических шкал (APACHE II, SOFA) и маркеров функциональных нарушений печени определены оптимальные сроки и показания к повторным оперативным вмешательствам

при хирургических инфекциях, осложненных ПечН, позволяющие улучшить послеоперационные результаты.

Практическая и теоретическая значимость работы. Усовершенствована и внедрена в практику стратификация больных с интраабдоминальными инфекциями по степени тяжести септического процесса.

Способ диагностики ПечН, предложенный на основании клинических, биохимических и морфологических исследований, позволил своевременно выявлять нарушения функции печени. Разработанная схема коррекции ПечН способствовала снижению летальности от данной патологии.

Внедрение в клиническую практику стратегии ведения больных с абдоминальной хирургической инфекцией, основанной на контроле процесса системного воспаления, позволяет уменьшить количество оперативных вмешательств, летальность и экономические затраты.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Наиболее чувствительными маркерами ПечН при АС являются показатели общего билирубина, триглицеридов и щелочной фосфатазы.

2. Присоединение ПечН является независимым предиктором неблагоприятного исхода больных с АС.

3. Предложенная схема коррекции функциональных нарушений печени позволяет достоверно снизить летальность от ПечН у больных с АС.

4. Стратегия ведения больных, разработанная на основании анализа баллов по APACHE II, SOFA и динамики уровня ПКТ, позволяют оптимизировать хирургическую тактику при интраабдоминальной инфекции, осложненной ПечН.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделения гнойной хирургии Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова. Теоретические положения и практические рекомендации используются в программе обучения студентов, врачей-интернов и клинических ординаторов на кафедре общей хирургии БГМУ.

Апробация работы. Основные положения работы доложены и обсуждены на Республиканской научно-практической конференции, посвященной 70-летию (Уфа, 2006) и 75-летию (Уфа, 2011) санитарной авиации, VII Всеармейской международной конференции «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и терапии хирургической инфекции» (Москва, 2007), заседании проблемной комиссии БГМУ (Уфа, 2010), на XVII (Уфа, 2010) и XVIII (Москва, 2011) международных Конгрессах хирургов-гепатологов России и стран СНГ

«Актуальные проблемы хирургической гепатологии», заседании Ассоциации хирургов Республики Башкортостан (Уфа, 2011), конференции хирургов Юга России «Актуальные вопросы диагностики и лечения распространенного перитонита и перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки» (Ростов-на-Дону, 2011), XI съезде хирургов Российской Федерации (Волгоград, 2011), межкафедральном профильном совещании БГМУ (Уфа, 2011).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 130 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 209 источников. Работа иллюстрирована 18 рисунками и 22 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Проанализированы результаты лечения 258 больных с интраабдоминальной хирургической инфекцией, находившихся на лечении в отделении гнойной хирургии Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова с 2006 по 2010 годы.

Дизайн исследования включал несколько этапов. На *первом этапе* выделены больные с клиникой АС (205 больных), у которых проведен анализ степени тяжести и выраженности синдрома системной воспалительной реакции. На *втором этапе* из группы пациентов с АС выделены 92 пациента с ПечН.

В свою очередь эти пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по половозрастному признаку и степени тяжести функционального нарушения печени на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики. Первую группу (сравнения) составили 42 пациента, находившиеся на лечении с 2006 по 2008 гг., у которых в составе комплексной терапии АС отсутствовала медикаментозная коррекция функции печени. Во вторую (основную) группу включены 50 больных, проходивших лечение с 2009 по 2010 гг., которым в состав комплексной терапии была включена фармакологическая коррекция ПечН. Все пациенты информированы о настоящем исследовании и включены в него на добровольной основе.

Критерии исключения из исследования: случаи, когда воспалительные явления были купированы в ходе одной операции; возраст пациентов более 80-и лет; наличие онкологических и тяжелых соматических заболеваний; хронический алкоголизм и заболевания печени в анамнезе.

Для диагностики абдоминального сепсиса использованы общепринятые критерии сепсиса (2003 г., SCCM): сепсис, тяжелый сепсис, септический шок на фоне гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости и/или забрюшинном пространстве. Оценка степени тяжести состояния больных проводилась по интегральным шкалам функциональных изменений (APACHE II и SAPS) и полиорганной дисфункции (MODS и SOFA).

Из всех 258 больных мужчин было 155 (60,1%) и 103 женщины (39,9%), соотношение 1,5:1. Средний возраст составил $41,25 \pm 15,07$ лет. В структуре больных преобладали лица трудоспособного возраста от 30 до 59 лет, что придает проблеме социально-экономическую значимость.

Нозологическая структура интраабдоминальной инфекции, осложненной сепсисом была представлена следующими формами: деструктивный аппендицит – 11 (5,4%) пациентов, перфоративные язвы желудка и 12-перстной кишки – 29 (14,1%) пациентов, перфорация тонкой и толстой кишок различной этиологии – 33 (16,1%) пациента, ишемия кишечника вследствие кишечной непроходимости или нарушения мезентериального кровообращения – 16 (7,8%) пациентов, деструктивный панкреатит с забрюшинными флегмонами – 62 (30,2%) пациента, несостоятельность анастомозов желудочно-кишечного тракта – 19 (9,3%) пациентов, травмы органов брюшной полости – 35 (17,1%) пациентов. Таким образом, наиболее частыми причинами АС в нашем исследовании явились: инфицированный панкреонекроз, травмы брюшной полости, перфорации тонкой и толстой кишок, перфоративные язвы желудка и 12-перстной кишки.

Все пациенты до и после оперативного вмешательства получали стандартное лечение согласно последним данным о ведении больных с тяжелыми хирургическими инфекциями и сепсисом (РАСХИ 2004) в условиях ОРИТ. Оно включало в себя применение антибиотиков широкого спектра (цефалоспорины IV поколения, карбапенемы, фторхинолоны), нутритивную поддержку, профилактику стресс-язв желудочно-кишечного тракта, профилактику компартмент-синдрома и коррекцию синдрома ПОН.

Всем больным проводили срединную релапаротомию, которую при забрюшинной локализации процесса дополняли люмботомией. Хирургическое

вмешательство включало в себя: удаление патологического содержимого, ревизию брюшной полости (забрюшинного пространства) с целью ликвидации, а при невозможности – локализации патологического очага, санацию брюшной полости и забрюшинного пространства антисептиками, интубацию тонкой кишки по показаниям, дренирование брюшной полости и/или забрюшинного пространства. Операцию завершали наложением на переднюю брюшную стенку швов по Донати через все слои.

Больные с АС, поступавшие в клинику или переведенные из других отделений, были оперированы один или несколько раз. Всего было выполнено 878 операций, причем на одного больного приходилось $4,30 \pm 1,62$ операций.

Для решения поставленных задач использованы клинические, биохимические, инструментальные, фармакологические, микробиологические, морфологические и статистические методы исследования.

Функциональное состояние печени определяли биохимическими показателями: общий белок (норма 65–85 г/л) и альбумины (норма 46,9–61,4% от общего белка); общий билирубин (норма 2,2–19,0 мкмоль/л); уровень аланин- (АЛТ) (норма 5–41,0 Ед/л); и аспартатаминотрансфераз (АСТ) (норма 5–38,0 Ед/л); активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (норма 0–450 Ед/л), щелочная фосфатаза (ЩФ) (норма 0–258 Ед/л) и триглицериды (ТГ) (норма $\leq 2,3$ ммоль/л).

Микробиологическое исследование проводили с целью выявления положительной гемокультуры, а также для определения микробного пейзажа перитонита. Бактериологические исследования проводились в Республиканском бактериологическом центре РКБ им. Г.Г. Куватова и заключались в идентификации видового состава микрофлоры, определении чувствительности к антибиотикам, а также количественной оценке микробного роста.

Из инструментальных методов диагностики мы использовали ультразвуковое исследование и компьютерную томографию.

Для диагностики и мониторинга течения хирургической инфекции проводили определение уровня лейкоцитов, лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и прокальцитонина крови. Подсчет лейкоцитов осуществляли на анализаторе Sysmex KX-21 (Япония) на 18 параметров с использованием реагентов «Sysmex». ЛИИ рассчитывали по формуле Кальф-Калифа. Для определения ПКТсыворотки крови полуколичественным иммунохроматографическим методом использовали тест-системы BRAHMS PCT-Q фирмы «BRAHMS» (Германия). Для удобства и наглядности мы приняли следующую градацию измерений

ПКТ: ниже 0,5 нг/мл – 0 баллов; от 0,5 до 2 нг/мл – 1 балл; ПКТ ≥ 2 , но < 10 нг/мл – 2 балла и ПКТ ≥ 2 , но < 10 нг/мл – 3 балла.

Морфологические исследования проводили в патологоанатомическом бюро РКБ им. Г.Г. Куватова. Биопсийный материал размером 4x8 мм для морфологического исследования печени был получен в результате аутопсии 25 умерших больных и в ходе первичной и санационных релапаротомий у 19 пациентов основной группы с их информированного согласия. Гистологические препараты получали путем фиксации биопсийного материала в 10% нейтральном растворе формалина с последующей парафиновой проводкой. Готовые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, изучали с помощью светового микроскопа «Leica CME» при увеличении от 20 до 100 раз. Снимки проводили фотокамерой «Nicon color pix 4500».

С целью коррекции ПечН использованы: гепатопротектор адеметионин и антиоксидант на основе янтарной кислоты меглумина натрия сукцинат. Препараты разрешены на территории РФ, на их использование получено письменное согласие пациентов и/или их родственников.

Регистрация и накопление текущих результатов исследования проводились в базе данных, созданной в программе Microsoft Excel 2007, откуда исходные данные для дальнейшей статистической обработки экспортировались в программу StatSoft Statistica 6.0 for Windows. Результаты представлены в виде среднего значения изучаемых показателей (M) и стандартного отклонения (SD). При нормальном распределении (по критерию Колмогорова-Смирнова) достоверность различий показателей между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Количественные переменные, не имеющие нормального распределения, анализировались непараметрическим критерием Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$. Корреляционный анализ осуществлялся методом Spearman.

Результаты собственных исследований. В нашем исследовании из 258 больных АС развился в 79,5% случаев ($n=205$). Клинику сепсиса разной степени выраженности при поступлении имели 96 (46,8%) пациентов. У 109 (53,2%) пациентов он развился в нашем стационаре (табл. 1). Общая летальность среди всех пациентов с интраабдоминальной инфекцией составила 42,2% ($n=109$). В группе больных с АС летальность была 49,8% ($n=102$).

При микробиологическом исследовании содержимого брюшной полости и забрюшинного пространства в ходе программируемого хирургического лечения АС практически у всех больных была отмечена условно-патогенная флора

энтерогенного происхождения (*E. coli* – 56,1%, *Klebsiella spp.* – 17,3%, *Pseudomonas aeruginosa* – 18,6%, *Enterococcus spp.* – 14,3%).

Таблица 1

Распределение больных с абдоминальным сепсисом в зависимости от тяжести септического процесса

Показатели	Пациенты с абдоминальным сепсисом (n=205)	
	при поступлении (n=96)	развившимся в клинике (n=109)
Сепсис (n=95)	54	41
Тяжелый сепсис (n=74)	38	36
Септический шок (n=36)	4	32

В начале лечения у всех пациентов пейзаж был полимикробный, идентифицировалось от 2 до 5 штаммов. При лечении отмечено уменьшение количества анаэробов и увеличение удельного веса внутрибольничных штаммов. Отмечалась высокая контаминация микроорганизмами (МЧ 10^{12} – 10^{13} КОЕ/г в 95,6% случаев). Снижение МЧ ниже «критического уровня» (10^5 КОЕ/г) наблюдалось к 3–4 санирующей операции. Положительная гемокультура выявлена у 57 пациентов с АС (27,8%).

При оценке состояния больных по шкалам APACHE II, SAPS, MODS и SOFA каждому из выделенных клинических синдромов сепсиса соответствует определенная степень тяжести состояния больных и органной дисфункции (табл. 2).

Таблица 2

Клиническая характеристика абдоминального сепсиса в зависимости от выраженности септического процесса

Клинический синдром	Тяжесть состояния, баллы				Летальность, %
	APACHE II	SAPS	MODS	SOFA	
Сепсис (n=95)	14,2±3,5*	12,1±1,9*	7,2±1,1*	8,1±0,9*	24,2
Тяжелый сепсис (n=74)	22,2±3,9*	16,7±2,5*	9,7±1,3*	9,9±0,7*	64,9
Септический шок (n=36)	28,7±2,6*	23,5±2,8*	10,6±1,1	10,8±1,3	86,1

* – результаты статистически достоверны между представленными группами по степени выраженности септического процесса ($p < 0,05$).

Все больные имели APACHE II и SAPS выше 10 баллов, MODS и SOFA – от 6 баллов и выше. Это позволяет характеризовать АС как достаточно тяжелый и сложный патологический процесс.

При динамической оценке состояния больных с АС мы отмечали увеличение баллов по шкалам органной дисфункции на 2-е сутки при септическом шоке и тяжелом сепсисе, на 5-е сутки – при сепсисе, что связывали с оперативными вмешательствами. Положительная динамика органических нарушений началась в среднем к $7,4 \pm 1,8$ суткам. Тенденция к снижению баллов по АРАСНЕ II и SAPS наблюдалась к $14,5 \pm 2,5$ суткам, что соответствовало купированию воспалительных процессов.

Таким образом, использованные интегральные шкалы позволяют дать качественную оценку значимости выделенных синдромов сепсиса – сепсис, тяжелый сепсис, септический шок. Исчерпывающую информацию о тяжести инфекционного процесса в брюшной полости и забрюшинном пространстве на фоне развития ПОН могут дать шкалы АРАСНЕ II и SOFA. Именно эти шкалы мы рекомендуем использовать у больных с АС.

Проведено определение уровня лейкоцитов, ЛИИ и ПКТ сыворотки крови среди умерших и выживших пациентов с АС. Определение этих показателей проводили непосредственно в день поступления, в дальнейшем на 2-, 5-, 7-, 10- и 14-е сутки с момента первой операции в нашем стационаре. Из 103 выживших пациентов уровень лейкоцитоза в среднем составил $19,04 \pm 5,3 \times 10^9/\text{л}$, а у умерших (102 больных) – $23,8 \pm 10,8 \times 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$). Таким образом, уровень лейкоцитоза достоверно не отличается у выживших и умерших пациентов и не может являться прогностическим критерием течения инфекционного процесса. Большее значение имеет исследование лейкоцитоза в динамике. С возрастанием симптоматики септического процесса отмечается рост уровня лейкоцитов (табл. 3). В среднем стабилизация количества лейкоцитов до нормальных величин наблюдается к $13,9 \pm 9,1$ суткам у выживших пациентов.

При анализе ЛИИ установлено его увеличение по мере возрастания тяжести септического процесса. Значения ЛИИ существенно отличались в группах больных с сепсисом и септическим шоком (табл. 3). При сепсисе этот показатель составил $3,9 \pm 0,3$ усл. ед. у выживших пациентов и $6,4 \pm 0,2$ усл. ед. у умерших в этой группе. У пациентов с септическим шоком индекс был значительно выше: $9,5 \pm 0,6$ усл. ед. у выживших пациентов и $11,5 \pm 0,2$ усл. ед. среди умерших больных. Таким образом, ЛИИ лучше отражает тяжесть состояния и выраженность системной воспалительной реакции, чем количество лейкоцитов. Снижение показателя происходит в среднем к $6,8 \pm 3,5$ суткам среди выживших больных и зависит от выраженности септического процесса.

При определении уровня ПКТ отмечено достоверное его увеличение ($p=0,05$) в зависимости от выраженности септического процесса (табл. 3). Так, у выживших пациентов с клиникой сепсиса уровень ПКТ составил $1,0\pm 0,2$ баллов, среди выживших с тяжелым сепсисом – $1,5\pm 0,2$ балла, у пациентов в септическом шоке – $2,5\pm 0,2$ балла.

Таблица 3

Значения маркеров системного воспаления в зависимости от выраженности септического процесса *

Показатель	Септического процесса					
	сепсис (n=95)		тяжелый сепсис (n=74)		септический шок (n=36)	
	выжившие (n=72)	умершие (n=23)	выжившие (n=26)	умершие (n=48)	выжившие (n=5)	умершие (n=31)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$15,4\pm 2,1$	$19,4\pm 4,5$	$21,7\pm 2,8$	$26,6\pm 6,7$	$24,2\pm 5,9$	$28,6\pm 10,1$
ЛИИ, усл. ед.	$3,9\pm 0,3$	$6,4\pm 0,2^{**}$	$5,1\pm 0,3$	$8,0\pm 0,2^{**}$	$9,5\pm 0,6$	$11,5\pm 0,2^{**}$
ПКТ, баллы	$1,0\pm 0,2$	$1,5\pm 0,2^{**}$	$1,5\pm 0,2$	$2,6\pm 0,2^{**}$	$2,5\pm 0,2$	$2,8\pm 0,2^{**}$

* $p=0,05$ – результаты статистически достоверны между представленными группами по степени выраженности септического процесса; ** $p=0,05$ – результаты статистически достоверны между выжившими и умершими пациентами.

Анализируя полученные данные, можно заключить, что ПКТ наиболее остро реагирует как при прогрессировании воспалительного процесса, так и при его купировании. Снижение показателя у выживших пациентов отмечается к $4,5\pm 1,6$ суткам. Выявлена сильная корреляционная зависимость ($r=0,86$) между уровнем ПКТ и степенью тяжести по АРАСНЕ II. Полученные данные позволяют считать его наиболее оптимальным лабораторным тестом для мониторинга инфекционного процесса при сепсисе.

Органная недостаточность по двум системам наблюдалась у 57,1% (n=117) больных, по трем и более – у 42,9% (n=88). ПечН осложнила течение АС в 44,9% случаев (n=92).

При оценке состояния больных с позиции системного воспаления выявлено, что ПечН наиболее часто встречается при тяжелом сепсисе и септическом шоке (табл. 4).

Учитывая, что органные нарушения развиваются только при тяжелом сепсисе и септическом шоке, распределение больных в группе с ПечН выглядело

следующим образом: клиника тяжелого сепсиса зафиксирована у 58,7% (n=54) и септического шока – у 41,3% (n=38).

Таблица 4

Распределение больных с абдоминальным сепсисом в зависимости от выраженности септического процесса

Клинический синдром	Пациенты			
	с ПечН		без ПечН	
	абс.	%	абс.	%
Сепсис	–	–	74	65,5
Тяжелый сепсис	54	58,7	32	28,3
Септический шок	38	41,3	7	6,2
Итого . . .	92	100	113	100

Такая картина обусловлена тем, что ПечН у этих пациентов присоединялась к уже имеющимся нарушениям со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем и влекла за собой нарушения центральной нервной системы и системы свертывания. На сложившемся фоне остановить распространение инфекции крайне тяжело, поэтому «шоковых» пациентов в группе с ПечН значительно больше.

Этим можно объяснить и достоверное ($p < 0,05$) различие баллов APACHE II и SOFA в зависимости от выраженности септического процесса у пациентов с ПечН ($23,3 \pm 2,1$ и $12,1 \pm 0,5$ при тяжелом сепсисе и $28,1 \pm 3,6$ и $18,3 \pm 0,4$ при септическом шоке) по сравнению с пациентами, в структуре ПОН которых не отмечено нарушения функции печени ($18,4 \pm 2,7$ и $10,9 \pm 0,6$ при тяжелом сепсисе и $22,6 \pm 3,1$ и $15,8 \pm 0,4$ при септическом шоке).

При динамической оценке по шкале SOFA выявлен более острый регресс органических нарушений в группе больных без ПечН по сравнению с больными, у которых она развилась. Причем, в первые сутки послеоперационного периода количество баллов у этих больных было выше, чем у пациентов без клиники исследуемой недостаточности ($10,7 \pm 0,6$ баллов против $9,4 \pm 0,5$ баллов, $p < 0,05$).

Из всего вышеперечисленного можно заключить, что ПечН является предиктором неблагоприятного исхода при АС. В связи с этим возникает необходимость ее ранней диагностики для изыскания возможных способов коррекции.

Анализируя биохимические показатели, мы пришли к выводу, что наиболее удобными в фиксации явлений ПечН и динамики ее развития могут служить те, которые отражают цитолиз (АЛТ, АСТ, ЛДГ), холестаза (билирубин, ЩФ) и синтетическую функцию печени (общий белок, альбумин, ТГ). Исследуя эти показатели в динамике (до операции, на 2-, 5-, 7-, 10- и 14-е сутки) и сопоставляя их с тяже-

стью состояния больных по интегральным шкалам, мы выявили наиболее остро реагирующие показатели для ранней диагностики ПечН.

При выборе оптимальных маркеров ПечН мы руководствовались тем, что при АС выражен синдром гиперкатаболизма, потребность и расход в белках значительно возрастает, а их синтез страдает, поэтому уровень общего белка и его фракций нельзя назвать адекватным маркером ПечН. У ряда больных АЛТ, АСТ и ЛДГ могут сохраняться выше нормы в течение длительного времени (до 30-и суток). Поэтому из используемых нами показателей были отобраны три: общий билирубин, ЩФ и ТГ.

Проведенный корреляционный анализ с оценкой состояния по АРАСНЕ II выявил сильную обратную корреляционную зависимость между концентрацией ТГ ($r=-0,93$) и прямую – между уровнями ЩФ ($r=0,89$), билирубина ($r=0,92$) и тяжестью состояния. С увеличением баллов по шкале АРАСНЕ II наблюдается снижение ТГ, рост уровней билирубина и ЩФ. Этот факт позволяет использовать данные маркеры для раннего выявления нарушений функции печени.

Развитие гнойно-воспалительных и деструктивных процессов в брюшной полости и забрюшинной клетчатке оказывало влияние на структурные и функциональные поражения печени. Так, при морфологическом исследовании печеночной паренхимы, взятой при аутопсии у 25 больных АС, осложненным ПечН, выявлены изменения различной степени выраженности в зависимости от ее тяжести и длительности. В микроциркуляторном русле наблюдается расширение и полнокровие синусоидов, некрозы гепатоцитов различной степени выраженности, отек и инфильтрация портальных трактов. Со стороны капсулы изменения характеризуются полиморфно-клеточной инфильтрацией, отложением нитей фибрина, полнокровием и парезом сосудов.

Исходя из вышеизложенного, в состав комплексной терапии АС основной группы пациентов нами включено гепатотропное лечение, включающее применение адеметионина и меглумина натрия сукцината. Стартовые дозы препаратов и длительность применения зависели от степени выраженности септического процесса и купирования явлений ПечН. При тяжелом сепсисе адеметионин вводили по 800 мг/сут. – 4 дня, затем по 400 мг/сут. – 10 дней; меглумина натрия сукцинат – 800 и 400 мл/сут. по 5 дней. У пациентов с септическим шоком схема введения выглядела следующим образом: адеметионин 800 и 400 мг/сут. – по 7 дней, меглумина натрия сукцинат – 1600 мл/сут. – 3 дня и 400 мл/сут. – 7 дней.

Эффективность проводимой терапии оценена по динамике показателей цитолиза, холестаза и синтетической функции, по морфологическим изменениям паренхимы в биоптатах печени, взятых в ходе санирующих операций, анализа причин летальных исходов и результатов лечения в группах сравнения.

При анализе показателей цитолиза наблюдается их рост на 2-е сутки в обеих исследуемых группах (табл. 5).

В основной группе к $7,12 \pm 1,17$ суткам эти показатели начинают достоверно снижаться, постепенно приближаясь к нормальным значениям к 14-м суткам, тогда как в группе сравнения показатели остаются выше нормы в 2 и более раза даже к концу второй недели.

Таблица 5

Изменение показателей цитолиза в группах сравнения

Период, сутки	Группы					
	основная (n=50)			сравнения (n=42)		
	АЛТ (5–41 Ед/л)	АСТ (5–38 Ед/л)	ЛДГ (0–450 Ед/л)	АЛТ (5–41 Ед/л)	АСТ (5–38 Ед/л)	ЛДГ (0–450 Ед/л)
До операции	139,85± 22,45	148,21± 28,49	1289,42± 46,78	143,75± 26,65	152,89± 30,14	1361,5± 47,18
2-е	164,56± 32,47	169,23± 43,18	1423,46± 62,17	157,56± 47,22	176,42± 45,49	1595,44± 91,74
5-е	161,29± 43,21	165,72± 48,78	1141,02± 65,03	172,89± 51,34	183,0± 54,98	1353,50± 154,92
7-е	110,83± 31,45	114,73± 22,16	703,6± 107,86	187,9± 32,28*	192,1± 30,80*	1361,9± 80,42*
10-е	86,67± 17,85	88,36± 20,46	578,81± 47,12	135,6± 26,8*	141,23± 27,51*	1173,02± 69,54*
14-е	45,11± 13,23	53,55± 10,25	482,7± 54,92	97,43± 37,25*	102,36± 35,83*	1150,5± 83,13*

* – различия аналогичных показателей в обеих группах достоверны ($p < 0,05$).

Снижение показателей холестаза ниже исходных в основной группе наблюдается к $6,85 \pm 2,45$ суткам, причем наиболее остро реагирует ЩФ: в основной группе уровень ЩФ к 7-м суткам равен $458,9 \pm 97,93$ Ед/л при исходном значении $814,85 \pm 63,85$ Ед/л. В группе сравнения тенденция к снижению не очевидна (табл. 6).

Анализируя синтетическую функцию, мы выявили выраженную гепатодепессию, проявляющуюся снижением общего белка и триглицеридов в обеих группах (табл. 7).

Таблица 6

Динамика показателей холестаза в группах

Период, сутки	Группы			
	основная (n=50)		сравнения (n=42)	
	билирубин (2,2–19,0 мкмоль/л)	ЩФ (0–258 Ед/л)	билирубин (2,2–19,0 мкмоль/л)	ЩФ (0–258 Ед/л)
До операции	89,23±21,48	814,85±63,85	93,05±23,15	803,55±66,25
2-е	112,28±31,15	958,21±97,18	116,47±27,6	963,5±108,14
5-е	76,46±10,95	725,1±79,57	105,3±35,62	929,2±98,83*
7-е	53,12±15,6	458,9±97,93	96,32±22,5*	885,3±155,9*
10-е	34,19±17,44	351,24±84,29	72,61±19,57*	821,34±141,37*
14-е	22,92±10,68	233,33±124,42	64,65±29,71*	782,4±153,94*

* – различия аналогичных показателей в обеих группах достоверны (p<0,05).

Таблица 7

Изменение показателей, отражающих синтетическую функцию печени

Период, сутки	Группы					
	основная (n=50)			сравнения (n=42)		
	об. белок (65–85 г/л)	альбумин (36–55 г/л)	ТГ (≤2,3) ммоль/л	об. белок (65–85 г/л)	альбумин (36–55 г/л)	ТГ (≤2,3) ммоль/л
До операции	42,3±6,21	21,6±4,64	0,48±0,09	41,4±8,21	20,1±2,85	0,48±0,15
2-е	40,3±3,47	18,3±3,82	0,39±0,12	39,6±5,85	17,4±4,86	0,37±0,09
5-е	38,3±8,26	19,1±3,11	0,58±0,06	31,7±4,69	16,6±2,82	0,51±0,05
7-е	49,2±6,21	25,8±3,55	0,92±0,17	33,6±5,23	17,2±4,47	0,55±0,08*
10-е	54,4±5,13	27,7±4,21	0,98±0,12	37,8±6,25*	19,26±3,48*	0,64±0,1*
14-е	59,1±7,43	30,7±3,19	1,04±0,14	42,1±4,89*	24,2±2,49*	0,76±0,13*

* – различия аналогичных показателей в обеих группах достоверны (p<0,05).

Отмечаются довольно низкие показатели уровня ТГ в обеих группах во все сроки наблюдения, что связано с недостаточностью энтерального питания.

Выявлена закономерность, что на фоне проводимой гепатотропной терапии, достоверный рост показателей этой группы отмечен в первую очередь среди ТГ. Он наблюдается в среднем с 6,36±1,25 суток, тогда как уровни общего белка и альбумина в группе сравнения сохраняются на низких уровнях даже к 14-м суткам (42,1±4,89 и 24,2±2,49 г/л соответственно). В основной группе к этим же суткам отмечается достоверное увеличение данных показателей (59,1±7,43 и 30,7±3,19 г/л соответственно).

Опираясь на динамику биохимических показателей, выявленных и представленных нами как маркеры ПечН, можно заключить, что на фоне проводимой гепатотропной терапии, регресс ее явлений в основной группе наблюдался в среднем к $6,5 \pm 1,3$ суткам, тогда как в группе сравнения у выживших пациентов он происходил к $12,3 \pm 2,3$ суткам.

Изменения биохимических показателей сопоставимы с морфологической картиной. На фоне гепатотропного лечения к 3-й санирующей операции отмечается уменьшение инфильтрации капсулы, отека портальных трактов и очагов жировой дистрофии.

С целью выявления надежных критериев к санирующим релапаротомиям у больных с интраабдоминальной хирургической инфекцией, осложненной АС и ПечН, нами изучены уровни ПКТ, маркеры ПечН, значения по АРАСНЕ II и SOFA, а также их взаимосвязь.

Динамика выбранных нами критериев на фоне лечения у пациентов с коррекцией ПечН и без нее представлены на рис. 1. Рост баллов по АРАСНЕ II, SOFA и уровня ПКТ в основной группе наблюдается ко 2-м, 4-м суткам с постепенным снижением к 7-м суткам и отражает проведение санирующих релапаротомий. То есть, клинические параметры, выраженные баллами АРАСНЕ II, SOFA и уровнем ПКТ сопоставимы с интраоперационной картиной.

Достоверное снижение баллов по АРАСНЕ II, SOFA и ПКТ в основной группе отмечается в среднем к $6,1 \pm 2,4$ суткам, что соответствует купированию признаков ПечН и завершению санирующих вмешательств. В группе сравнения к данному временному промежутку АРАСНЕ II, SOFA и ПКТ сохраняются на высоких значениях, санирующие операции продолжаются.

Таким образом, критериями для повторных вмешательств при интраабдоминальной инфекции могут служить маркеры раннего выявления ПечН в сочетании с данными АРАСНЕ II, SOFA и уровнем ПКТ. Ухудшение этих показателей (в т. ч. и маркеров печеночной недостаточности) отражает сохранение прежнего очага инфекции или появление новых, требующих санирующих операций. Наоборот, улучшение этих показателей в динамике диктует необходимость прекращения санирующих релапаротомий, с проведением комплексного консервативного лечения и наблюдения за пациентами в динамике.

Общая летальность среди больных с клиникой ПечН составила 65,2% (n=60). В основной группе, где нами проведена гепатопротективная терапия, летальность составила 52,0% (n=26), а в группе сравнения летальность была 81,0%

(n=34). В основной группе летальных исходов от ПечН было достоверно меньше, чем в группе сравнения (34,6% случаев (n=9), против 58,8% (n=20), $p<0,04$).

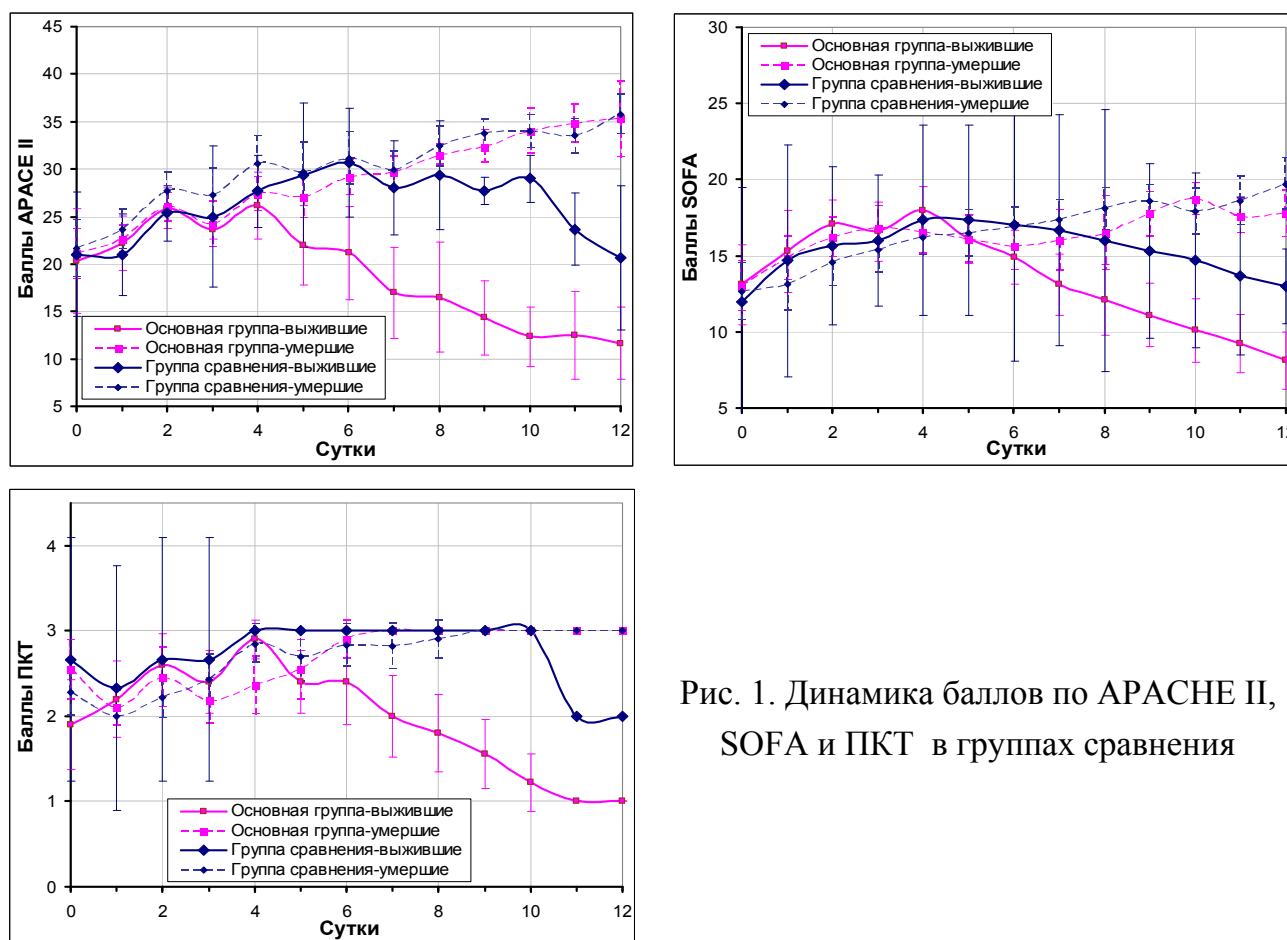


Рис. 1. Динамика баллов по APACHE II, SOFA и ПКТ в группах сравнения

В основной группе количество санационных релапаротомий, срок пребывания в ОРИТ и общий срок лечения достоверно меньше ($p<0,05$), чем в группе сравнения (табл. 8).

Таблица 8

Результаты лечения больных в группах сравнения

Показатель	Группа	
	основная	сравнения
Количество санационных релапаротомий	4,5±0,9	5,7±1,4*
Сроки пребывания в ОРИТ	9,1±1,07	14,00±1,43*
Срок лечения	24,6±2,1	33,10±2,24*

* – различия сравниваемых показателей достоверны ($p<0,05$).

Таким образом, предложенные нами критерии для повторных вмешательств определяют более строгий и обоснованный подход к релапаротомиям, и свидетельствуют об эффективности коррекции ПечН, что диктует необходимость ее ранней диагностики и лечения.

ВЫВОДЫ

1. Абдоминальный сепсис развивается у 79,5% больных с интраабдоминальной хирургической инфекцией. Наиболее частой причиной абдоминального сепсиса является деструктивный панкреатит с забрюшинными флегмонами (30,2%).

2. Пациенты с абдоминальным сепсисом, в структуре органных нарушений которых присутствует печеночная недостаточность, являются наиболее тяжелой группой больных в плане течения и исхода интраабдоминальной инфекции. Она развивается в 44,9% случаев и является непосредственной причиной летального исхода у 14,1% больных.

3. Печеночная недостаточность при абдоминальном сепсисе сопровождается снижением уровня триглицеридов, ростом общего билирубина и щелочной фосфатазы. Эти показатели наиболее четко отражают динамику развития печеночной недостаточности.

4. Применение гепатопротекторов и антиоксидантов в комплексном лечении больных с абдоминальным сепсисом позволяет эффективно купировать явления печеночной недостаточности и достоверно ($p < 0,05$) снизить летальность на 24,2%.

5. Показаниями для повторных вмешательств при интраабдоминальной инфекции может служить росту баллов по APACHE II, SOFA и прокальцитонина сыворотки крови в сочетании с повышением уровней билирубина, щелочной фосфатазы и снижением триглицеридов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для объективной оценки степени тяжести состояния больных с интраабдоминальной хирургической инфекцией, прогнозирования течения патологического процесса и оптимизации лечебной тактики целесообразно рассматривать пациентов с позиции системного воспаления и использовать интегральные шкалы физиологических состояний APACHE II, органных нарушений SOFA, динамику уровня прокальцитонина крови.

2. Печеночная недостаточность является независимым предиктором неблагоприятного течения интраабдоминальной инфекции. Для раннего выявления печеночной недостаточности целесообразно использовать уровни общего билирубина, триглицеридов и щелочной фосфатазы.

3. Для коррекции возникших функциональных нарушений печени целесообразно использовать в качестве дополнения к базисной терапии абдоминального сепсиса комбинацию адеметионина 400–800 мг/сутки внутривенно струйно и меглумина натрия сукцината 800–1600 мл/сутки внутривенно капельно.

4. Показаниями к повторным saniрующим операциям у больных с абдоминальной хирургической инфекцией, осложненной печеночной недостаточностью являются рост уровня прокальцитонина крови, отрицательная динамика физиологического состояния, оцененная по APACHE II и нарастание органной дисфункции по SOFA на фоне повышения уровня общего билирубина, щелочной фосфатазы и снижения триглицеридов.

5. Критериями к прекращению saniрующих релапаротомий является сочетание купирования инфекционного процесса на основании интраоперационной картины и стабилизации общего состояния, установленного по шкалам APACHE II и SOFA.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Особенности ведения больных с тяжелыми распространенными перитонитами различной этиологии / В.С. Кононов, М.А. Галеев, В.Д. Дорофеев, В.А. Заварухин, Т.П. Гвоздик, Р.Р. Шарипов // Актуальные вопросы оказания экстренной и плановой консультативной медицинской помощи: сборник трудов Республиканской научно-практической конференции, посвященной 70-летию санитарной авиации. – Уфа, 2006. – С. 13–15.

2. Хирургическое лечение острого панкреатита и его осложнений / В.С. Кононов, М.А. Галеев, В.Д. Дорофеев, В.А. Заварухин, Т.П. Гвоздик, Р.Р. Шарипов, С.С. Олимов // Актуальные вопросы оказания экстренной и плановой консультативной медицинской помощи: сборник трудов Республиканской научно-практической конференции, посвященной 70-летию санитарной авиации. – Уфа, 2006. – С. 16–19.

3. Результаты хирургического лечения калового перитонита / В.Д. Дорофеев, В.А. Заварухин, Т.П. Гвоздик, Р.Р. Шарипов, И.Р. Ахметшин // Актуальные вопросы колопроктологии: материалы второго съезда колопроктологов России с международным участием. – Уфа, 2007. – С. 563–564.

4. Результаты лечения поздних осложнений посттравматического перитонита / М.А. Галеев, В.Д. Дорофеев, И.Р. Ахметшин, В.С. Кононов, В.А. Заварухин, Т.П. Гвоздик, А.С. Гуляев // Сборник тезисов VII Всеармейской междуна-

родной конференции «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и терапии хирургической инфекции». – М., 2007. – С. 321–323.

5. Гвоздик Т.П. Влияние печеночной недостаточности на течение и исход больных с интраабдоминальной хирургической инфекцией /Т.П. Гвоздик // Тезисы докладов XVII международного Конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». – Уфа, 2010. – С. 283.

6. Коррекция печеночной недостаточности в комплексном лечении больных с инфицированным панкреонекрозом / М.А. Нартайлаков, Т.П. Гвоздик, В.С. Кононов, В.Н. Ткаченко // **Медицинский вестник Башкортостана**. – Уфа, 2010. – № 5. – С. 6–10.

7. Гвоздик Т.П. Оценка тяжести состояния больных с интраабдоминальной хирургической инфекцией / Т.П. Гвоздик, В.С. Кононов, М.А. Нартайлаков // **Вестник экспериментальной и клинической медицины**. – Воронеж, 2011. – Т.4, №1. – С. 45–51.

8. Диагностика и коррекция печеночной дисфункции при абдоминальном сепсисе / Т.П. Гвоздик, В.С. Кононов, М.А. Нартайлаков, В.Д. Дорофеев // **Анналы хирургической гепатологии**. – М., 2011. – Т.16, №1. – С. 40–45.

9. Нартайлаков М.А. Возможности ранней диагностики печеночной недостаточности у больных с перитонитами и панкреонекрозами / М.А. Нартайлаков, Т.П. Гвоздик // Сборник статей конференции хирургов Юга России, посвященной 95-летию кафедры общей хирургии РостГМУ и 70-летию заслуженного деятеля науки РФ, профессора Чернова В.Н. – Ростов-на-Дону, 2011. – С. 60–61.

10. Нартайлаков М.А. Диагностика и коррекция печеночной дисфункции у больных с абдоминальным сепсисом / М.А. Нартайлаков, Т.П. Гвоздик, В.С. Кононов // Сборник материалов XI съезда хирургов РФ. – Волгоград, 2011. – С. 536–537.

11. Гвоздик Т.П. Печеночная недостаточность как одно из показаний к повторным операциям при абдоминальном сепсисе / Т.П. Гвоздик // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – М., 2011.– Т. 6, № 2. – С. 359.

12. Наш опыт лечения гнойных перитонитов, показания к санационным релапаротомиям / В.Д. Дорофеев, М.Р. Гараев, В.А. Заварухин, И.Р. Ахметшин, А.К. Бурханов, Т.П. Гвоздик // Сборник трудов Республиканской научно-практической конференции, посвященной 75-летию санитарной авиации «Перспективы развития санитарной авиации в Республике Башкортостан в условиях модернизации здравоохранения». – Уфа, 2011. – С. 51–56.

13. Дисфункция печени и способы ее коррекции при абдоминальном сепсисе / Т.П. Гвоздик, В.С. Кононов, В.Д. Дорофеев, М.А. Нартайлаков // **Инфекции в хирургии.** – М., 2011. – Т. 9, № 4. – С. 51–55.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АС – абдоминальный сепсис

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

МЧ – микробное число

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПОН – полиорганная недостаточность

ПечН – печеночная недостаточность

ПКТ – прокальцитонин

ТГ – триглицериды

ЩФ – щелочная фосфатаза

APACHE II – Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

MODS – Multiple Organ Dysfunction Score

SAPS – Simplified Acute Physiological Score

SOFA – Sepsis-Related Organ Failure Assessment

Гвоздик Татьяна Петровна

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ К ПОВТОРНЫМ ХИРУРГИЧЕСКИМ
ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ ПРИ ИНТРААБДОМИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ,
ОСЛОЖНЕННЫХ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.

ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»

450000, РБ, г. Уфа, а/я 1293; тел.: (347) 250-81-20; тел./факс (347) 250-13-82.

Подписано в печать 22.12.2011 г.

Формат 60×84/16. Гарнитура Times New Roman.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.

Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л.

Тираж 100. Заказ № 668.

