

На правах рукописи

Лопушков Андрей Владимирович

**ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ИНДИВИДУАЛЬНОГО
ТАКТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА В ХИРУРГИИ И
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ
ОСЛОЖНЕННОГО ПАНКРЕОНЕКРОЗА**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология
3.1.9. Хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент
Туровец Михаил Иванович
доктор медицинских наук, профессор
Михин Игорь Викторович

Официальные оппоненты:

Грицан Алексей Иванович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой;

Дибиров Магомедбег Дибирмагомедович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 03 декабря 2024 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.014.04 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) (350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. (861)2625018).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (<http://www.ksma.ru>).

Автореферат разослан «___»_____2024 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.014.04
доктор медицинских наук, профессор



Гуменюк Сергей Евгеньевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Тяжелый острый панкреатит остается одной из наиболее значимых и сложных проблем в ургентной хирургии. Заболеваемость в последние десятилетия неуклонно возрастает. (Бебуришвили А.Г. и соавт., 2017; Guo D. et al., 2022; Jaber S. et al., 2022; Maatman T.K. et al., 2022). Доля панкреатита в структуре основных острых нозологических форм в хирургических стационарах достигает 15-17% случаев. (Корымасов Е.А. и соавт., 2021; Montravers P. et al., 2019; Kao S.Y. et al., 2021). Смертность при деструктивных формах острого панкреатита в России составляет 20-70% и зависит от множества факторов. При инфицированном панкреонекрозе (ПН) летальность составляет до 50-80%, при молниеносной форме – до 100% наблюдений (Дибиров М.Д. и соавт., 2020; Li W. et al., 2022).

По данным публикаций различных современных отечественных и зарубежных авторов инфицирование патологических объемных образований во второй стадии развития ПН ухудшает прогноз заболевания и увеличивает риск развития летального исхода (Семенов Д.А. и соавт., 2022; Dirweesh A. et al., 2020; Li W. et al., 2022). Малоинвазивные хирургические вмешательства являются приоритетными способами лечения пациентов с гнойно-септическими осложнениями (ГСО) панкреонекроза. В настоящее время остается дискуссионным вопрос относительно целесообразности и сроков выполнения эндохирургических вмешательств с целью профилактики развития ГСО (Дурлештер В.М. и соавт., 2020; Дибиров М.Д. и соавт., 2021; van Brunschot S. et al., 2018; Xiao J. et al., 2021). Так же нет четкого понимания взаимосвязи развития соматических системных осложнений от выбора метода анестезиологического пособия при хирургическом лечении пациентов с ПН (Кулигин А.В. и соавт., 2020; Winsö O. et al., 2018; Tyagi A. et al., 2019; Nair A. et al., 2022).

Развитие соматических системных осложнений не только повышает затраты на лечения за счет увеличения длительности госпитализации в хирургических и реанимационных отделениях, но и ухудшает исход заболевания. Поэтому, важнейшими вопросом является поиск методов персонализированного прогнозирования возможных осложнений и эффективных способов их профилактики (Власов А.П. и соавт., 2021; Буриев И.М. и соавт., 2022; Mowery N.T. et al., 2017; Laterre P.F. et al., 2022).

Сложность решения этих вопросов заставляет врачей различных специальностей продолжать поиск предикторов и наиболее эффективных методов, направленных на снижение частоты развития этих осложнений, сокращение сроков реабилитации и летальности у больных этой категории (Топузов Э.Э. и соавт., 2019; Prajapati R. et al., 2021). Многолетние разобщенные исследования специалистов разных специальностей в вопросе прогнозирования клинически значимых осложнений панкреонекроза не принесли ожидаемого эффекта. Для решения этих проблем необходим мультидисциплинарный и индивидуализированный подход.

Степень научной разработанности темы. Вместе с тем имеется несоответствие между значимостью прогнозирования развития соматических системных осложнений при ПН и малым количеством публикаций по этой теме. Таким образом, в нашем исследовании стремились получить новые данные, позволяющие оптимизировать тактику выбора хирургического лечения ПН, подобрать оптимальное анестезиологическое пособие для инвазивного вмешательства. Тем самым решить проблему прогнозирования соматических системных осложнений у пациентов с панкреонекрозом.

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных панкреонекрозом путем индивидуализации методов прогнозирования и профилактики соматических системных осложнений и выбора индивидуального тактического алгоритма.

Задачи исследования:

1. Провести анализ частоты развития клинически значимых соматических системных осложнений и их влияние на длительность госпитализации и летальность у пациентов с панкреонекрозом.
2. Изучить связь ранних органных/полиорганных дисфункций с гнойно-септическими осложнениями у больных панкреонекрозом.
3. Изучить связь развития соматических системных осложнений с характером и сроками хирургических и эндоскопических вмешательств.
4. Изучить связь развития соматических системных осложнений с характером анестезиологических пособий при хирургических и эндоскопических вмешательствах.
5. Изучить влияние компонентов интенсивной терапии на частоту развития клинически

значимых соматических системных осложнений у больных панкреонекрозом.

6. Разработать, с учетом хирургических и анестезиологических предикторов, индивидуализированные методы прогнозирования и алгоритмы профилактики соматических системных осложнений у пациентов с панкреонекрозом.

Научная новизна:

1. Определены клинически значимые соматические системные осложнения, которые статистически значимо повышали длительность госпитализации и/или риск летального исхода.
2. Определены факторы риска развития клинически значимых соматических системных осложнений, связанные с эндоскопическими и хирургическими вмешательствами, анестезиологической тактикой и характером консервативной терапии.
3. Разработаны оригинальные прогностические модели, позволяющие выявить больных с высоким риском развития клинически значимых соматических системных осложнений.
4. Впервые стратифицированы уровни высокого риска развития клинически значимых соматических системных осложнений.
5. Разработаны оригинальные алгоритмы, в которых определены необходимые компоненты лечения, позволяющие значительно снизить частоту развития клинически значимых соматических системных осложнений у больных панкреонекрозом.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные модели прогнозирования позволяют выявить пациентов с высоким риском развития клинически значимых соматических системных осложнений в первые сутки госпитализации, что помогает снизить риск их развития и обосновать применение методов профилактики.

Индивидуальный подход к прогнозированию и профилактике соматических системных осложнений панкреонекроза позволяет улучшить результаты лечения пациентов этой категории.

Методология и методы исследования. Нами было проведено многоцентровое ретроспективное и проспективное когортное исследование на базах кафедры факультетской хирургии и кафедры анестезиологии и реаниматологии, трансфузиологии и СМП ИНМФО (Клиника № 1 ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, ГУЗ КБСМП № 7 и ГУЗ КБ № 4 Волгограда) в период с 2010 по 2023 год, которое включило 488

пациентов с билиарным (n=74) и алкогольно-алиментарным (n=414) панкреонекрозом. Основная когорта (66,4%) пациентов, вошедших в исследование, была трудоспособного возраста - моложе 60 лет. В исследуемой популяции преобладали мужчины (61,1%).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Среди сопутствующих заболеваний чаще всего встречались гипертоническая болезнь (около 50% пациентов представленной выборки) и ишемическая болезнь сердца у каждого третьего больного. Так же коморбидный фон представлен хронической обструктивной болезнью легких (12,7%), ожирением (9,0%), сахарным диабетом (8,8%), хроническим гепатитом (8,4%), на долю постинфарктного кардиосклероза и фибрилляции предсердий приходится по 4,9%. Средний бал по индексу коморбидности Чарльсона составил $2,8 \pm 2,0$.

При поступлении пациентов в стационар проводилось комплексное обследование, включающее в себя физикальное, лабораторное и инструментальное исследования: общие анализы крови и мочи; биохимический анализ крови (билирубин и его фракции,

мочевина, креатинин, АЛТ, АСТ, ЩФ, α -амилаза, глюкоза, общий белок); коагулограмма (протромбиновый индекс и время, АЧТВ, фибриноген); провоспалительные цитокины (С-реактивный белок, ФНО- α). Был проведен расчет интегральных показателей с использованием шкал SOFA и ASA, определялся индекс коморбидности Чарльсона у каждого пациента, проанализированы хирургическая и анестезиологическая тактики, объем и качество консервативной терапии. Сердечно-сосудистое осложнение (ССО) диагностировали на основании критериев, описанных в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества, и заключения врача-кардиолога.

Острое повреждение легких (устанавливали при индексе оксигенации ($PaO_2/FiO_2 < 300$ у.е.) и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (диагностировали при $PaO_2/FiO_2 < 200$ у.е.) определяли у пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке.

Острое повреждение почек (ОПП) определяли в соответствии с рекомендациями по клинической практике (KDIGO, 2012). Согласно этим критериям, ОПП диагностировался при резком снижении мочевыделения ($< 0,5$ мл/(кг*ч) в течение 6 часов и более) и/или относительному увеличению креатинина плазмы крови за сутки в 1,5 раза и более.

Под синдромом кишечной недостаточности (СКН) мы понимали патологическое повышение (от 12 мм рт. ст. и выше) внутрибрюшного давления (ВБД). Исходя из уровня ВБД, Burch J.M. et al. в 1996 году разработали классификацию интраабдоминальной гипертензии, которая после некоторых незначительных изменений в настоящее время имеет следующий вид: I степень – 12-15 мм рт. ст.; II степень – 16-20 мм рт. ст.; III степень – 21-25 мм рт. ст.; IV степень – более 25 мм рт. ст. ВБД на уровне 12-20 мм рт. ст. нами расценивалось как интраабдоминальная гипертензия (ИАГ), при более высоком уровне – как абдоминальный компартмент-синдром (АКС). Измерялось ВБД с использованием уретрального катетера по стандартной методике.

Желудочно-кишечное кровотечение диагностировали по результатам мониторинга отделяемого из ЖКТ, данных лабораторных и инструментальных исследований (ФГДС).

Сепсис устанавливали у пациентов с увеличением выраженности синдрома системного воспалительного ответа (лабораторное повышение провоспалительных

цитокинов (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли, интерлейкины 1 или 6) при подтверждении инфицирования очагов ПН, что приводило к значительному утяжелению состояния больного.

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) диагностировали при подтвержденной недостаточности 2 и более органов или систем организма, что сопровождалось очень тяжелым состоянием пациентов.

Для статистического анализа использовали пакеты статистических программ IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corporation, USA) и Statistica 10 (StatSoft Inc., USA). Для решения вопроса о соответствии количественных переменных закону нормального распределения применялись критерии Шапиро-Уилка (при $n \leq 50$) или Колмогорова-Смирнова (при $n > 50$).

Для описательной статистики переменных, отвечающих критериям закона нормального распределения, применяли параметры среднее значение со стандартным отклонением ($M \pm SD$). При сравнении несвязанных групп использовали t-критерий Стьюдента, для определения степени связи – коэффициент корреляции Пирсона. Для описательного анализа переменных, не отвечающих критериям Гаусса-распределения, вычисляли показатели медианы (Me) и межквартильный интервал (IQR). При сравнении несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни (для количественных переменных), χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера (F) и отношение шансов ($OШ$) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) (для качественных переменных), для анализа динамики показателей связанных групп – тест Вилкоксона. Степень связи между количественными данными определяли по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (r_{xy}). При сравнении количественных переменных трех и более групп, применяли критерий Краскала-Уоллиса ($K-U$).

Статистически достоверное различие определяли при значении показателя статистической значимости различий (p) менее 0,05 или при условии, что 95% ДИ не включал в себя 1,0.

Для прогностического моделирования использовали различные виды регрессионного анализа. Для обнаружения вероятности возникновения какого-то события на фоне сочетания нескольких неблагоприятных факторов применяли

логистический анализ. При определении зависимости одних количественных переменных от других – линейный регрессионный анализ. Высокий риск развития неблагоприятного события на фоне выявленных ковариат с вычислением чувствительности (Se) и специфичности (Sp) предложенных моделей определялся с использованием ROC-анализа. Для представления данных в иерархической, последовательной структуре использовали статистический метод «деревья классификации».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Лечебная тактика в первую фазу панкреонекроза имеет определяющее значение для риска клинически значимых соматических системных осложнений у больных панкреонекрозом.
2. Индивидуальный подход к эндоскопической и хирургической тактике лечения в первую фазу панкреонекроза значительно снижает риск развития соматических системных осложнений.
3. На частоту развития соматических системных осложнений оказывает влияние анестезиологическая тактика.
4. Проведение раннего энтерального питания и/или продленной грудной эпидуральной анальгезии, а также сеансов плазмафереза достоверно снижают риск клинически значимых соматических системных осложнений.
5. Использование предложенных методов прогнозирования и алгоритмов профилактики снижает частоту развития соматических системных осложнений.

Степень достоверности. Исследование выполнено на достаточном для анализа и получения репрезентативных результатов материале ($n = 488$). Достоверность научных заключений, полученных в диссертации, подтверждается наличием групп сравнения и корректным использованием современных методов статистического анализа и вычислительных алгоритмов. Выводы и практические рекомендации вытекают из полученных результатов исследования, являются достоверными и обоснованными в связи с корректностью поставленных задач.

Апробация работы. Основные аспекты диссертационной работы были представлены и обсуждались на XVIII Съезде Федерации Анестезиологов и

Реаниматологов "Форум Анестезиологов и Реаниматологов России" (Москва, 18-20 октября 2019), 18-й Всероссийской конференции с международным участием "Проблема инфекции при критических состояниях" (Москва, 07 апреля 2023), Форуме анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2023) - XXI Съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 14-16 октября 2023) – два доклада, V Научно-практической конференции Хирургического клуба ВолгГМУ с международным участием «Портальная гипертензия и воспалительные заболевания поджелудочной железы - хирургические вариации» (Волгоград, 16 декабря 2023), VI Научно-практической конференции Хирургического клуба ВолгГМУ с международным участием «Абдоминальная хирургия и онкология: точки соприкосновения» (Волгоград, 03 февраля 2024), IX Международной научно-практической конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 30-31 мая 2024 г.). Апробация диссертационной работы проведена на расширенном заседании кафедры факультетской хирургии, кафедры общей хирургии с курсом урологии, кафедры госпитальной хирургии, кафедры хирургических болезней №1 Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования (ИНМФО), кафедры анестезиологии и реаниматологии, трансфузиологии и скорой медицинской помощи ИНМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России и коллективов сотрудников хирургического и анестезиолого-реанимационного отделений ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи №7» и Клиники № 1 ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, протокол № 5 от 19 декабря 2023 г.

Внедрение результатов лечения в практику. Результаты диссертации внедрены и используются в работе хирургического и анестезиолого-реанимационного отделений ГУЗ «Клиническая больница СМП №7», Клиники №1 ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, ГУЗ «Клиническая больница №4» г. Волгограда, а также в учебном процессе на кафедре факультетской хирургии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 16 работ, из них: 2 статьи в медицинских журналах, рекомендованных ВАК России для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 4 статьи в медицинских журналах, рекомендованных ВАК России и

индексируемых в международной базе цитирования Scopus, в том числе получен патент на изобретение и зарегистрирована база данных.

Степень личного участия автора в выполнении научной работы основано на непосредственном участии в лечении большинства пациентов, вошедших в исследование, внедрении в практику разработанных рекомендаций, проведении медико-статистического анализа результатов исследования, оформлении научных статей, выступлении на съездах и конференциях, написании и оформлении диссертационной работы, что составляет примерно 95%.

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей. Диссертационная работа соответствует специальностям 3.1.12. Анестезиология и реаниматология - пункты: 2, 4, 5, 11, 12, 15; и 3.1.9. Хирургия - пункты: 1, 2, 4.

Связь с планом научно-исследовательских работ университета. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России: «Панкреонекроз: осложнения и исходы (эпидемиология, диагностика, хирургическое лечение, качество жизни пациентов)», НИОКТР АААА-А20- 120122590010-9 и «Персонализированное прогнозирование и профилактика соматических системных осложнений у пациентов с панкреонекрозом», НИОКТР 123092800010-4.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 186 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики клинических наблюдений и методов исследования, 3 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 97 российских и 99 иностранных источников, списка публикаций автора по теме диссертации, приложений. Работа содержит 37 рисунков, 51 таблицу.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Введение отражает актуальность и степень научной разработанности темы, цель и задачи работы. Представлены основные научные положения, выносимые на защиту.

Первая глава включает в себя обзор литературы по вопросам современного состояния проблемы лечения, прогнозирования и профилактики соматических системных осложнений у пациентов с панкреонекрозом.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования.

В третьей главе отражены результаты исследования влияния хирургической тактики на результаты лечения больных панкреонекрозом.

До настоящего времени сохраняются дискуссии по вопросам оптимизации хирургической тактики у больных ПН. Рекомендации об отказе от любых хирургических и эндоскопических вмешательств в первую фазу ПН не всегда, на наш взгляд, целесообразны. Решение этой сложной задачи иногда является проблемой для лечащего врача, когда у больного определяются признаки перитонита или нарастают явления желчной и панкреатической гипертензии.

Активная хирургическая тактика лечения в первую фазу ПН, по сравнению с изолированной консервативной терапией, сопровождалась статистически значимым повышением частоты развития ССО, ОПП, ОРДС, СКН и гнойно-септических осложнений (ГСО). Но, на наш взгляд, не во всех случаях оправдан полный отказ от эндоскопического или хирургического компонента лечения, например, когда у больного определяются признаки перитонита или нарастают явления желчной и панкреатической гипертензии.

Характер и сроки выполнения ЭХВ в первую фазу ПН оказывали значительное влияние на частоту развития клинически значимых соматических системных осложнений.

Выполнение лапаротомии в первые 3 суток госпитализации, по сравнению с лечебно-диагностической лапароскопией, статистически значимо повышало частоту развития ОПП, ОРДС, ССО и СКН. При сравнении лапаротомии и ЭТПВ получены аналогичные результаты.

Для коррекции желчной гипертензии у больных билиарным ПН применялись эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) или лапароскопическая холецистостомия (ЛХС). Сравнение частоты развития соматических системных осложнений при раннем применении ЭПСТ и ЛХС показано на рисунке 2.

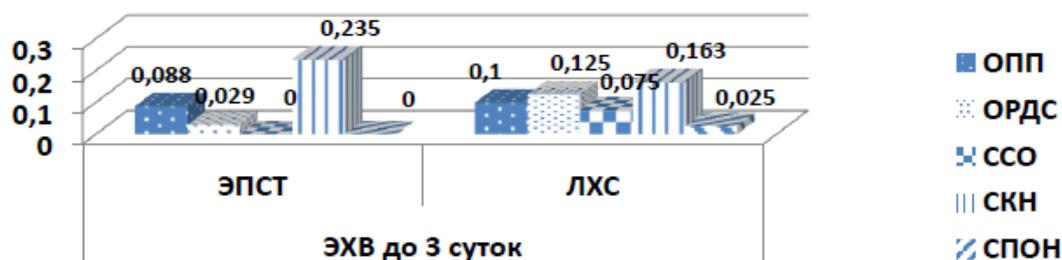


Рисунок 2 – Частота развития соматических системных осложнений у больных БПН при раннем (до 3 суток) применении различных способов коррекции желчной гипертензии (ЭПСТ или ЛХС)

Для коррекции панкреатической гипертензии у 139 (28,5%) больных использовали стентирование ГПП, у 117 (84,2%) из которых – в первые 3 суток госпитализации. У пациентов после раннего стентирования главного панкреатического протока (СГПП), по сравнению с больными, у которых этот вид вмешательства не выполнялся, значительно реже диагностировали ОРДС. Но частота развития ОПП и СКН в группах сравнения была соизмерима.

Определено, что выполнение лапаротомии в первую фазу ПН (в первые 3 или на 4-10 сутки госпитализации) достоверно повышало вероятность развития ОПП (в 4,1 или в 3,3 раза), ОРДС (в 4,9 или в 3,6 раза), ССО (в 3,9 или в 3,6 раза), СКН (в 4,5 или в 4,4 раза) и СПОН (в 7,7 или в 8,2 раза). А выполнение ранней ЭПСТ снижало шансы развития ОПП в 4,9 раза.

Доказано, что выполнение лапаротомии в первую фазу ПН (в первые 3 или на 4-10 сутки госпитализации) достоверно повышало вероятность развития ГСО (в 7,5 или 6,2 раза) и сепсиса (в 7,2 или 8,5 раз). А применение ЭПСТ у больных БПН и СГПП у пациентов с ААПН статистически значимо снижало вероятность ГСО в 3,8 раза и в 2,4 раза, соответственно (таблица 1).

Таблица 1 Зависимость риска развития гнойно-септических осложнений от характера и срока выполнения ранних ЭХВ

Сроки ЭХВ	Результат бинарного логистического регрессионного анализа		
	Модель	Сводка для модели	
≤ 3 суток		-2 Log	R^{2a}
		233,031	0,205
			R^{2b}
			0,616

Продолжение таблицы 1

		Переменные в уравнении					
		B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ
	Сутки госпитализации	0,454	0,241	4,547	0,038	1,575	1,2-2,52
	БПН	2,175	0,611	12,690	<0,001	4,805	2,66-19,1
	Лапаротомия	2,863	0,751	26,484	<0,001	7,585	4,91-27,2
	ЛХС	1,149	0,595	4,730	0,033	3,154	1,02-10,1
	ЭПСТ	-1,846	0,825	5,014	0,025	0,158	0,03-0,79
	Константа	-3,373	0,636	28,172	<0,001	0,034	

Примечание: ЭХВ – эндоскопические или хирургические вмешательства; БПН – билиарный панкреонекроз; ЛХС – лапароскопическая холецистостомия; R^{2a} - R-квадрат Кокса и Снелла; R^{2b} - R-квадрат Нэйджелкерка.

Четвертая глава посвящена влиянию анестезиологической тактики и элементов консервативной терапии на частоту развития соматических системных осложнений. В зависимости от своих предпочтений, при эндоскопических или хирургических вмешательствах врач-анестезиолог выбирал один из видов анестезии. Реже диагностировали ОПП, ОРДС, ССО, СКН и СПОН после выполнения сочетанной анестезии, одним из компонентов которой была ГЭА. По сравнению с комбинированной анестезией, после СА наблюдалось статистически значимое снижение частоты развития ОПП, ССО, СКН и СПОН. При сравнении с ТВВА, после СА мы фиксировали достоверное снижение частоты развития ССО, СКН и СПОН. После сочетанной анестезии при ранних ЭХВ, по сравнению с КА и ТВВА, было снижение частоты развития и ОРДС, но это снижение было статистически незначимо.

У 133 из 154 (86,4%) больных при выполнении ЭТПВ применялся один из видов аналгезии (ГЭА или наркотические аналгетики) без использования общих анестетиков (рисунок 3).

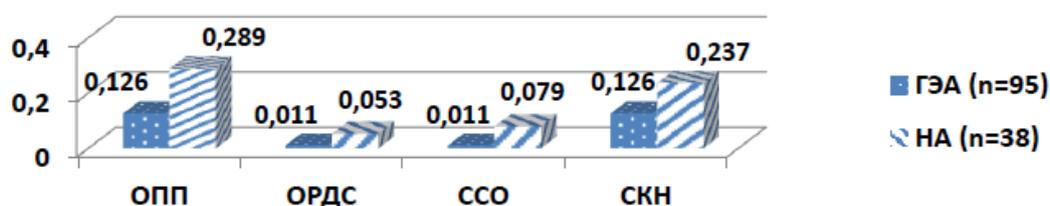


Рисунок 3 – Частота развития соматических системных осложнений в зависимости от видов аналгезии (ГЭА или наркотические аналгетики (НА)) при ЭТПВ

На фоне применения ГЭА, по сравнению с наркотическими анальгетиками, наблюдалось снижение частоты развития ОПП, ОРДС, ССО и СКН, при этом, в отношении ОПП и ССО это снижение было статистически значимым. Случаев развития СПОН после этих видов анальгезии зафиксировано не было.

Но продленная ГЭА применялась не только при ЭХВ, но и у 38,2% (у 34 из 89) пациентов с изолированной консервативной терапией. У больных, у которых применялась ГЭА (n=203), по сравнению с пациентами, у которых этот вид анальгезии не применялся (n=285), наблюдалось достоверное снижение частоты развития, как и ОРДС, так и ССО, и СКН.

Частота развития соматических системных осложнений зависела от применения ранних (до 3 суток) ГЭА и/или энтерального питания (ЭП).

Применение ранней продленной грудной эпидуральной анальгезии (рГЭА) или раннего энтерального питания (рЭП) в сочетании с рГЭА в первые трое суток госпитализации у пациентов с ПН, по сравнению с больными, у которых эти компоненты не применялись или применялись позже, сопровождалось статистически значимым снижением частоты развития ОПП и ОРДС.

Такое же снижение в рГЭА- и рЭП+рГЭА-группах наблюдалось и в отношении ССО, СКН и СПОН (рисунок 4).

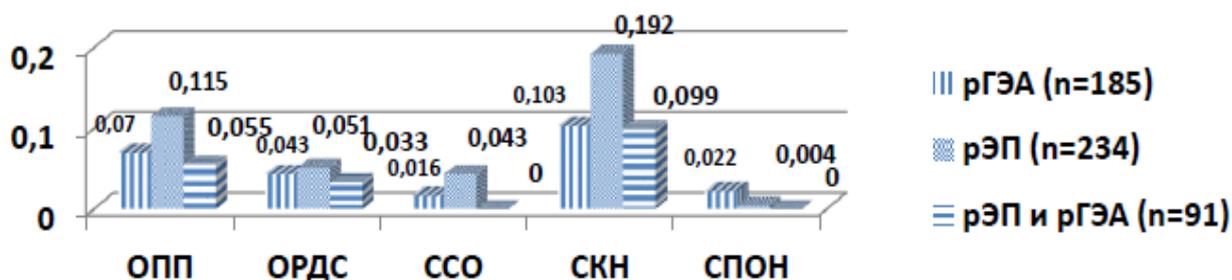


Рисунок 4 – Частота развития соматических системных осложнений в зависимости от применения ранних ГЭА, энтерального питания (рЭП) или сочетания рЭП и рГЭА

Раннее энтеральное питание (без рГЭА) у больных ПН сопровождалось достоверным снижением частоты развития ОРДС, ССО, СКН и СПОН.

При этом необходимо отметить, что возможность выполнения рЭП была выше у пациентов, у которых проводилась ГЭА, по сравнению с больными, у которых ГЭА не применялась.

Проанализировано также влияние применения плазмафереза (n=99) на частоту развития соматических системных осложнений.

У больных, у которых использовали сеансы плазмафереза в первую фазу ПН наблюдалось статистически значимое снижение частоты развития ОПП (8,1% vs 16,2%; $F=0,093$, $p=0,041$) и СПОН (1,0% vs 11,1%; $F=0,141$, $p=0,002$), по сравнению с пациентами, у которых этот вид детоксикации не применялся. Также после проведения сеансов плазмафереза реже диагностировали ОРДС, ССО и СКН, но это снижение было статистически незначимо ($p>0,05$). Этот эффект плазмафереза мы связывали со снижением выраженности эндотоксикоза и системного воспалительного ответа от его применения.

Ранняя продленная грудная эпидуральная анальгезия и раннее энтеральное питание снижали вероятность развития СПОН у больных ПН в 2,3 и в 3,1 раза, соответственно.

В пятой главе приводятся методы индивидуального прогнозирования и алгоритмы профилактики соматических системных осложнений. С помощью логистического регрессионного анализа были разработаны оригинальные модели прогнозирования риска развития клинически значимых соматических системных осложнений (таблица 2).

Таблица 2 Модели прогнозирования риска развития соматических осложнений (логистический регрессионный анализ)

Осложнение	$p=1/(1+e^{-z})*100\%$
ССО	$z=-11,33+0,11*X_{\text{Возраст}}+0,999X_{\text{БПН}}+0,037*X_{\text{SOFA}}+0,089*X_{\text{ИКЧ}}+0,162*X_{\text{SCORE}}$
ОРДС	$z=-2,692+2,009*X_{\text{БПН}}+0,116*X_{\text{SOFA}}+0,218*X_{\text{ИКЧ}}+0,975*X_{\text{ХОБЛ}}+0,066*X_{\text{М}}-0,031*X_{\text{PaO2/FiO2}}$
ОПП	$z=-1,84+0,028*X_{\text{Возраст}}+0,041*X_{\text{SOFA}}+0,272*X_{\text{ХБП}}-0,038*X_{\text{СКФ}}$
СКН	$z=-16,691+0,063*X_{\text{Возраст}}+0,677*X_{\text{БПН}}+0,99*X_{\text{ВБД}}+0,211*X_{\text{Мочевина}}$
СПОН	$z=-8,3+0,106*X_{\text{Возраст}}+0,19*X_{\text{SOFA}}-0,018*X_{\text{PaO2/FiO2}}+0,119*X_{\text{ВБД}}+0,03*X_{\text{К}}$
ГСО	$z=1,812-0,016*X_{\text{Возраст}}+0,538*X_{\text{БПН}}+0,019*X_{\text{Л}}+0,003*X_{\text{Б}}-1,765*X_{\text{СРБ7/СРБ1}}$
Сепсис	$z=-4,394+0,986*X_{\text{БПН}}+0,556*X_{\text{СТ}}+0,461*X_{\text{SOFA}}-2,05*X_{\text{СРБ7/СРБ1}}$

Примечание: ССО – сердечно-сосудистое осложнение; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ОПП – острое повреждение почек; СКН – синдром кишечной недостаточности; СПОН – синдром полиорганной недостаточности; ГСО – гнойно-септическое осложнение.

Учитывая тенденцию полного отказа от активного хирургического лечения больных в первую фазу ПН, для построения прогностических моделей принимались только статистически значимые демографические переменные, результаты лабораторного контроля и компоненты консервативной терапии.

Для определения валидности полученных моделей с помощью ROC-анализа были определены статистически значимые связи расчетного риска с реальной частотой развития соматических системных осложнений у пациентов общей выборки. Также были определены пороговые значения расчетного риска, при которых прогнозировалась высокая вероятность развития того или иного осложнения.

Учитывая хирургическую и анестезиологическую тактику, демографические переменные и компоненты консервативной терапии, с помощью построения «деревьев решения» были разработаны алгоритмы профилактики ССО, ОРДС, ОПП, СКН, СПОН, гнойно-септических осложнений и сепсиса.

Во время проспективного этапа исследования были проанализированы результаты применения этих алгоритмов профилактики в клинической практике. В итоге, на фоне применения данных алгоритмов определено статистически значимое снижение частоты развития синдромов кишечной и полиорганной недостаточности и гнойно-септических осложнений (таблица 3).

Таблица 3 Результаты применения алгоритмов профилактики

Осложнение	Частота развития, n/N (%)		p
	До	После	
ССО	38/415 (9,2)	2/73 (2,7)	0,065
ОРДС	40/415 (9,6)	3/73 (4,1)	0,124
ОПП	65/415 (15,7)	6/73 (8,2)	0,096
СКН	117/415 (28,2)	6/73 (8,2)	<0,05
СПОН	43/415 (10,4)	1/73 (1,4)	<0,05
ГСО	123/415 (29,6)	5/73 (6,8)	<0,05
Сепсис	39/415 (9,4)	0/73 (0,0)	<0,05

Примечание: n – число осложнений; N – число пациентов.

Также зафиксировано снижение частоты развития ССО с 9,2% до 2,7%, ОРДС с 9,6% до 4,1% и ОПП с 15,7% до 8,2% случаев.

Снижение частоты развития соматических системных осложнений, длительности госпитализации и летальности в проспективный этап исследования, на наш взгляд, во многом было связано с достоверным снижением хирургической активности в первую фазу ПН.

За время проспективного этапа исследования в первую фазу панкреонекроза достоверно реже выполнялись лапаротомии ($p=0,012$) и лечебно-диагностические лапароскопии ($p=0,010$), но чаще применяли эндоскопические транспапиллярные вмешательства ($p<0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные итоги выполненного исследования в главе 3 заключаются в следующем:

- доказано, что характер и сроки выполнения хирургического вмешательства в первую фазу панкреонекроза статистически значимо влияют на риск развития соматических системных осложнений;
- определено, что характер ЭХВ в ранние сроки зависит от этиологии развития панкреонекроза;
- выявлена значимая зависимость развития ГСО от количества хирургических вмешательств;

В результате исследования в главе 4:

- доказано, что частота развития соматических системных осложнений зависит от характера анестезиологического пособия, тактики консервативной терапии;
- определено, что использование ГЭА в составе сочетанной анестезии статистически значимо снижало риск развития соматических системных осложнений;
- выявлено, что применения продленной ГЭА или в сочетании с ранним началом энтерального питания в составе изолированной консервативной терапии достоверно снижало риск развития соматических осложнений;
- доказано, что применения плазмафереза в 1 фазу панкреонекроза значимо снижало риск развития органной дисфункции и гнойно-септических осложнений;

Разработанные в главе 5 методы индивидуального прогнозирования клинически значимых соматических системных осложнений помогали определить у конкретного пациента риск

развития ОПП, ССО, ОРДС, СКН и СПОН уже в первые сутки, а вероятность инфицирования патологических очагов панкреонекроза и развития сепсиса – на седьмые сутки госпитализации, т.е. задолго до возможного их развития. Это давало возможность акцентировать внимание на применении дополнительных методов профилактики.

Перспективы дальнейшей разработки темы состоят в необходимости продолжения исследования в данном направлении.

ВЫВОДЫ

1. Клинически значимые системные осложнения были диагностированы у 250 из 488 (51,2%) пациентов, при этом, только у 51,6% (129/250) было верифицировано одно осложнение, у 34,4% (86/250) больных – два, а у 14,0% (35/250) пациентов с осложненным течением панкреонекроза было поражение трех и более систем организма. При осложненном течении панкреонекроза статистически значимо увеличилась длительность госпитализации (с $19,7 \pm 8,7$ до $42,7 \pm 34,0$ суток, $p < 0,001$) и летальность (с 3,4% до 20,8%, $p < 0,001$).

2. У больных, у которых первая фаза панкреонекроза осложнилась развитием острым респираторным дистресс-синдромом, синдромами кишечной или полиорганной недостаточностью, шансы развития гнойно-септических осложнений во вторую фазу панкреонекроза увеличивались в 2,4 раза ($p = 0,02$), в 2,8 раз ($p < 0,001$) или в 3,7 раза ($p = 0,001$), соответственно.

3. Выполнение лапаротомии в первую фазу ПН статистически значимо повышало риск соматических системных осложнений ($p < 0,001$). Ранняя эндоскопическая папиллосфинктеротомия, по сравнению с лапароскопической холецистостомией, у пациентов с билиарным панкреонекрозом уменьшала риск инфицирования с 69,6% до 16,7% ($p < 0,001$). Раннее стентирование главного панкреатического протока у больных алкогольно-алиментарным панкреонекрозом уменьшала риск инфицирования с 33,5% до 21,6% ($p = 0,025$).

4. Применение сочетанной анестезии при хирургических вмешательствах достоверно снижало частоту развития острого повреждения почек (с 28,0% до 8,3% случаев; $p = 0,003$), синдромов кишечной (с 34,0% до 6,7% случаев; $p < 0,001$) и полиорганной недостаточности

(с 18,0% до 5,0% случаев; $p = 0,018$). Грудная эпидуральной анальгезия при эндоскопических вмешательствах достоверно снижала частоту развития острого повреждения почек (с 28,9% до 12,6%; $p = 0,025$) и сердечно-сосудистых осложнений (с 7,9% до 1,1%; $p = 0,037$).

5. Раннее энтеральное питание и/или продленная грудная эпидуральная анальгезия, а также сеансы плазмафереза достоверно ($p < 0,01$) снижали в 2,1-3,4 раза частоту развития клинически значимых соматических системных осложнений.

6. Разработаны статистически значимые ($p < 0,001$) индивидуализированные модели прогнозирования клинически значимых системных осложнений, включающие в себя хирургические и анестезиологические предикторы. Были разработаны алгоритмы профилактики, в результате применения которых зафиксировано статистически значимое снижение частоты инфицирования (с 29,6% до 6,8%; $p < 0,001$), синдромов кишечной (с 28,2% до 8,2%; $p < 0,001$) и полиорганной недостаточности (с 10,4% до 1,4%; $p = 0,013$). На этом фоне статистически значимо снизились и длительность госпитализации (с $31,6 \pm 28,4$ до $23,7 \pm 11,7$ суток; $p = 0,022$) и летальность (с 13,7% до 4,1%; $p = 0,021$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. По жизненным показаниям следует использовать малоинвазивные хирургические доступы (лапароскопический или минидоступ).
2. У пациентов билиарным панкреонекрозом для коррекции желчной гипертензии методом выбора является ранняя (до 3 суток) эндоскопическая папиллосфинктеротомия со стентированием главного панкреатического протока или без него.
3. У пациентов с алкогольно-алиментарным панкреонекрозом рекомендуется раннее (до 3 суток) стентирование главного панкреатического протока с папиллотомией или без нее.
4. У пациентов с алкогольно-алиментарным и билиарным панкреонекрозом необходимо сочетанное применение раннего энтерального питания с продленной грудной эпидуральной анальгезией.
5. У всех пациентов с панкреонекрозом с использованием представленных моделей прогнозирования необходимо определять риск развития острого повреждения почек, острого респираторного дистресс-синдрома, сердечно-сосудистых осложнений, кишечной

недостаточности и синдрома полиорганной недостаточности в первые сутки госпитализации.

6. Для эффективной профилактики клинически значимых соматических системных осложнений у пациентов с высоким риском их развития необходимо следовать предложенным алгоритмам.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Комплексная профилактика гнойно-септических осложнений у больных со стерильным панкреонекрозом / М.И. Туровец, А.С. Попов, А.В. Экстрем, **А.В. Лопушков** // Сборник тезисов XVIII съезда ФАР (18-20 октября 2019 г., г. Москва). – Москва, 2019 – С. 315-316.
2. Комплексный подход к профилактике пост-ЭРХПГ панкреатита / **А.В. Лопушков**, А.С. Попов, Е.Н. Зюбина [и др.] // Университетская клиника. – 2022. – № S2. – С. 24-25.
3. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023621712 Российская Федерация. Соматические осложнения у пациентов с панкреонекрозом: № 2023620187: заявл. 01.02.2023: опубл. 29.05.2023 / А.В. Лопушков, Е.Н. Зюбина, Н.Ш. Бурчуладзе [и др.]; заявитель ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.**
4. **Соматические системные осложнения панкреонекроза: обзор литературы / А.В. Лопушков, Н.Ш. Бурчуладзе, А.С. Попов [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 20, №2. – С. 13-19. (Перечень ВАК, К 2).**
5. **Персонализированное прогнозирование острого повреждения почек у пациентов с панкреонекрозом / А.В. Лопушков, М.И. Туровец, Н.Ш. Бурчуладзе [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 59-66. (МБД Scopus, К 1).**
6. Прогнозирование риска развития пост-ЭРХПГ панкреатита / **А.В. Лопушков**, Е.Н. Зюбина, В.В. Мандриков [и др.] // Сборник тезисов V Всероссийского Конгресса с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (11-13 мая 2023 года, Санкт-Петербург). – Санкт-Петербург: ООО «СМАРТ», 2023. – С. 33-34.

7. **Выбор анестезиологической тактики для снижения риска инфицирования у больных панкреонекрозом / А.В. Лопушков, М.И. Туровец, А.С. Попов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2023. – № 6. – С. 58-67. (МБД Scopus, К 1).**
8. Зависимость частоты развития гнойно-септических осложнений от анестезиологической тактики при эндохирургической тактике лечения больных панкреонекрозом / **А.В. Лопушков**, М.И. Туровец, А.С. Попов [и др.] // Сборник тезисов XXI Съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов России (14-16 октября 2023 года, Санкт-Петербург). – Санкт-Петербург, 2023. – С. 170-171.
9. Прогнозирование риска острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с панкреонекрозом / **А.В. Лопушков**, М.И. Туровец, А.С. Попов [и др.] // Сборник тезисов XXI Съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов России (14-16 октября 2023 года, Санкт-Петербург). – Санкт-Петербург, 2023. – С. 172-173.
10. Зависимость длительности госпитализации от характера эндоскопических и хирургических вмешательств у больных панкреонекрозом / **А.В. Лопушков**, М.И. Туровец, Е.Н. Зюбина [и др.] // Сборник тезисов XV Съезда хирургов России совместно с IX конгрессом Московских хирургов (24-26 октября 2023, Москва). – Москва, 2023. – С. 29.
11. **Влияние ранних оперативных и эндоскопических вмешательств на риск инфицирования у пациентов с панкреонекрозом / А.В. Лопушков, М.И. Туровец, А.В. Экстрем [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2023. – № 11. – С. 56-62. (МБД Scopus, К 1).**
12. Зависимость частоты развития гнойно-септических осложнений от характера и сроков эндоскопических и хирургических вмешательств у больных панкреонекрозом / **А.В. Лопушков**, Н.Ш. Бурчуладзе, А.С. Попов, [и др.] // Сборник тезисов XXV Юбилейной всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (10-11 ноября 2023, Москва). – Москва, 2023. – С. 46-48.
13. Влияние продленной грудной эпидуральной анальгезии на частоту гнойно-септических осложнений при алкогольно-алиментарном панкреонекрозе / В.С. Михин, А.С. Попов, М.И. Туровец, Н.Ш. Бурчуладзе, **А.В. Лопушков** [и др.] // Сборник тезисов XXV Юбилейной всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (10-11 ноября 2023, Москва). – Москва,

2023. – С. 51-52.

14. Влияние ранних эндоскопических транспапиллярных вмешательств на риск инфицирования панкреонекроза / А.В. Лопушков, М.И. Туровец, А.С. Попов, [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2024. – Т. 30, № 1. – С. 12-19. (МБД Scopus, К 2).

15. Пат. № 2814932 С1 РФ, МПК G01N 33/50, А61В 5/00. Способ определения индивидуального риска развития панкреатогенной энцефалопатии у пациентов с острым алкогольно-алиментарным панкреатитом: № 2023115888: заявл. 16.06.2023: опубл. 06.03.2024 / В.С. Михин, Н.Ш. Бурчуладзе, А.С. Попов, М.И. Туровец, А.В. Лопушков [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Бюл. № 7.- 8с. URL: www.fips.ru

16. Раннее стентирование главного панкреатического протока и риск системных осложнений алкогольно-алиментарного панкреонекроза / А.В. Экстрем, А.В. Лопушков, М.И. Туровец [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – №2. – С. 4. (Перечень ВАК, К 2).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААПН – алкогольно-алиментарный панкреонекроз;
 АКС – абдоминальный компартмент-синдром;
 БПН – билиарный панкреонекроз;
 ГСО – гнойно-септическое осложнение;
 ГЭА – грудная эпидуральная анестезия/анальгезия;
 КА – комбинированная анестезия;
 ЛС – лечебно-санационная лапароскопия;
 ЛТ – лапаротомия;
 ЛХС – лапароскопическая холецистостомия;
 ОПП – острое повреждение почек;
 СА – сочетанная анестезия;
 СПОН – синдром полиорганной недостаточности;
 ССО – сердечно-сосудистое осложнение;
 ТВВА – тотальная внутривенная анестезия;
 ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия;
 ЭХВ – эндоскопическое и/или хирургическое вмешательство;
 SOFA – шкала тяжести состояния пациента.