

Проблема абдоминального сепсиса в хирургии. Сообщение 7: диагностика, оценка тяжести, прогнозирование

Приведены основные методы диагностики, оценки тяжести состояния больных с абдоминальным сепсисом. Указаны принципы прогнозирования исхода заболевания в соответствии с многоступенчатыми шкалами оценки тяжести состояния больных. Определены приоритеты каждого способа оценки тяжести и прогнозирования исхода заболевания при различных формах заболевания. Ключевые слова: абдоминальный сепсис, синдром системного воспалительного ответа, системы оценки тяжести состояния больных, прогностические шкалы, синдром системного воспалительного ответа, полиорганная недостаточность.

Диагностика каждого случая сепсиса - весьма сложная задача для клиницистов, так как, помимо индивидуальных особенностей реактивности конкретного больного, имеет большое значение и то понятие, которое вкладывает каждый врач в термин «сепсис». К настоящему времени утвердилось единое мнение о терминологических и патогенетических аспектах сепсиса, а также сходных с ним синдромов (бактериемия, синдром системного воспалительного ответа или ССВО), что позволило довольно четко разделить эти пограничные понятия [1-6]. В современном представлении абдоминальный сепсис - это обязательное наличие 3 или 4 признаков ССВО в сочетании с признаками инфекционного воспаления в брюшной полости, забрюшинном пространстве, полиорганной дисфункцией и иммунным дистресс-синдромом [1, 5, 6, 11, 14, 16-18]. К этим признакам могут относиться морфологическое подтверждение недостаточности функционирования иммунной системы, выявление жизнеспособных микроорганизмов в крови при ее посевах (бактериемия), а также клинические маркеры инфекционного поражения отдаленных от инфекционного очага систем и органов в виде: гипоперфузии органов и тканей (олигурия, нарушение сознания, гипотензия, гипоксия, системный лактат-ацидоз); развития ДВС-синдрома вне связи с острой кровопотерей; появления отдаленных гнойников [1, 4, 5]. Регистрация данных клинических признаков позволяет обоснованно полагать наличие у больного сепсиса, что чрезвычайно важно для ранней диагностики его. Следует согласиться с мнением В. Г. Бочоришвили (1997) и других авторов, которые считают, что именно в первые несколько дней необходимо начинать адекватное лечение сепсиса для достижения хороших результатов [2]. Клиническая констатация сепсиса не исключает продолжения действий по выделению возбудителя из крови больного и его идентификации. При наличии очага инфекции и выраженной форме ССВО кровь для посева желательно брать 3-6 раз в день (во время подъемов температуры) на протяжении 3-7 суток [4-6, 8, 14, 18, 27].

Одной из важных задач диагностического исследования при сепсисе является оценка характера инфекционного агента, находящегося в циркулирующей крови. При наличии гемокультуры имеется возможность точного установления

микробного агента. При наличии отрицательной гемокультуры следует вести речь о наиболее вероятном возбудителе сепсиса в зависимости от клинических проявлений первичного очага [1, 4-6, 8, 14,18]. Так, при гнойных процессах, связанных с патологией и оперативными вмешательствами на органах желудочно-кишечного тракта, наиболее вероятно инфицирование грамотрицательными микроорганизмами [3, 4, 8, 27].

Ряд клинических исследований указывает на важную прогностическую роль определения уровня эндотоксина в сыворотке крови больных до начала антибактериальной терапии. Эндотоксин грамотрицательных бактерий может быть тестирован в сыворотке крови качественно и количественно. Для количественного определения липополисахаридного комплекса (ЛПС) разработан иммунорадиометрический метод с использованием меченых I125 антител к ЛПС *E. coli* или липиду А. Этот метод достаточно специфичен и позволяет определить ЛПС в плазме крови при концентрациях до 1 нг/мл. Однако необходимость использования радиоактивных изотопов и специального обследования сдерживает его широкое практическое применение [5]. В настоящее время наиболее распространенным методом количественного определения ЛПС является так называемый ЛАЛ-тест, получивший свое название по первым буквам словосочетания «лизат амебоцитов *Limulus*» (ЛАЛ). Суть метода состоит в следующем. Лизат амебоцитов краба *Limulus polyphemus* содержит протеазу, интимность которой специфически проявляется в присутствии ЛПС. При подборе соответствующих условий степень активации пропорциональна концентрации ЛПС в анализируемой пробе. К сожалению, ЛАЛ-тест не получил пока должного распространения в нашей стране из-за высокой стоимости анализа и отсутствия диагностических наборов отечественного производства [5].

Интерпретация результатов микробиологических посевов из брюшной полости или биологических жидкостей не может быть однозначной. Вполне допустимо и часто подтверждается на практике, что менее вирулентные микроорганизмы (например, грамотрицательные) идентифицируются в очаге инфекции, а из крови высеваются грамположительные бактерии, часто не чувствительные ни к одному из тестированных антибиотиков [4, 5, 8].

Не менее важное значение, чем диагностика абдоминального сепсиса, для клиницистов имеет объективная оценка тяжести состояния пациентов. Помимо научных целей, объективизация состояния больных позволяет прогнозировать вероятность летального исхода, продолжительность госпитализации и сроки нахождения в реанимационных отделениях, оценивать эффективность проводимого лечения [21,23, 27].

Первые системы оценки тяжести состояния больных были неспецифичными и предназначались в основном для предсказания вероятности развития осложнений у хирургических больных. Так, по индексу PNI, предложенному в 1980 г. G. Vuzby с соавторами можно было определить вероятность развития

осложнений у больных с критическими состояниями [26]: «PNI = 158 - 1,66 A - 0,78 ТКС - 0,02 Т - 5,8 ГЗТ», (где PNI - вероятность развития осложнений, %; A - содержание альбумина в крови, г/л; ТКС - толщина кожной складки у m. triceps brachii, мм; Т - содержание трансферрина в крови, мг/л; ГЗТ - коэффициент, зависящий от диаметра пятна покраснения (d), образующегося после нанесения на кожу антигенов: стрептокиназы-стрептодеказы и грибов рода Candida; при d=0 мм ГЗТ=0, при 05 ГЗТ=2). Корреляция PNI с исходом была недостаточно тесной. Значения показателя более 50% чаще всего рассматривали как показание для применения искусственного питания.

В индексе NPI, предложенном К. Harvey с соавт. (1981), позволяющему определять вероятность летального исхода, уже имелась специальная поправка на наличие у больного сепсиса [15]: «NPI=0,091 A-ГЗТ- 1,44 C + 0,98 P- 1,09», (где ГЗТ=1, если d>5 мм на один или более антиген, и ГЗТ=2, если d<5 мм на все антигены; C=1, если сепсис есть, C=0, если сепсиса нет; P=1, если рак есть, P=2, если рака нет). При NPI = -2 вероятность летального исхода 90%, при NPI = -1 вероятность летального исхода 75%, при NPI = 0 вероятность летального исхода 50%, при NPI = +1 вероятность летального исхода 25%, при NPI = +2 вероятность летального исхода 10%.

Система TISS (Therapeutic Intervention Scoring System) предложена в 1974 г. D. Cullen и соавт. [28, 29, 32]. Она оценивает тяжесть состояния больного по количеству и сложности методов исследования и лечения, необходимых для его ведения, и разделяет все диагностические и лечебные мероприятия на 4 группы, в которых каждая процедура оценивается 1, 2, 3 и 4 баллами. Больные, набравшие до 10 баллов, относятся к I классу тяжести и требуют наблюдения и ухода, но не интенсивной терапии. При 10—15 баллах (II класс) необходимы профилактические действия, при 15-25 баллах (III класс тяжести) - мониторинг и интенсивная терапия силами медицинских сестер. При IV классе тяжести (25-45 баллов) выполняется интенсивная терапия бригадой врачей и сестер. Данная версия системы часто обозначается как TISS-76 по количеству составляющих ее критериев. Первоначально система разрабатывалась для объективной оценки тяжести состояния, однако с появлением в 80-х годах более специфичных систем утратила свою значимость. В настоящее время TISS чаще используется для определения загруженности и необходимого количества среднего медицинского персонала в отделениях интенсивной терапии, а также рационального использования ресурсов. В 1996 г. M. Reis и соавт. [28] была разработана сокращённая версия системы, названная Simplified Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28), где количество учитываемых критериев было сокращено до 28. Установлено, упрощенная версия может заменить TISS-76 при определении тяжести состояния пациента, нагрузки на средний медицинский персонал и рациональном распределении ресурсов отделения интенсивной терапии.

Одной из задач TISS является прогнозирование экономических затрат в реанимационных отделениях. H. Dickie и соавт. [29] провели исследование

взаимосвязи TISS и затрат на лечение пациентов в отделениях интенсивной терапии и реанимации. Для всей группы пациентов ежедневные фиксированные затраты (медицинские, технические, канцелярские) составили 255, переменные затраты (расходные материалы, сервисные услуги) - 541 английских фунтов стерлингов. У кардиореанимационных больных общие (фиксированные и переменные) затраты составили 476, у послеоперационных кардиохирургических больных — 766 и у лиц, госпитализированных в отделения общей реанимации, - 873 фунтов стерлингов. У всей совокупности больных с критическими состояниями была выявлена корреляция между переменными затратами и значением TISS для каждого пациента, что было подтверждено в группе пациентов кардиореанимации, общей реанимации и кардиохирургической реанимации с небольшой разницей между реальными и предполагаемыми затратами (2,2% для общей реанимации). Вместе с тем, при индивидуальных подсчётах на каждого конкретного пациента процент ошибочного прогноза возрастал до 65. В общей группе пациентов переменные затраты составили 25 фунтов стерлингов на 1 балл TISS.

Группа исследователей во главе с W. Knaus при разработке системы оценки тяжести состояния больных пошли по пути создания балльной системы APS. В дальнейшем они пришли к выводу о необходимости при ранжировании больных по тяжести состояния учитывать не только острые расстройства гомеостаза, но и наличие хронических заболеваний. Так появилась система APACHE (the Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation) [12]. Согласно этой методике, анализу подвергаются 34 клинических и лабораторных показателя, которым присваивают значения от 0 до 4 баллов в зависимости от того, насколько они были удалены от средних физиологических значений. Итоговый балл тяжести определяют путем суммирования всех отклонений.

В 1985 г. эти же авторы упростили оригинальную систему и предложили для использования систему APACHE II [13]. Она основана на многоцентровом (13 клиник) исследовании, основанном на анализе 5815 больных реанимационных отделений. Система включает 12 критериев, входивших в первую версию, учитывает возраст и сопутствующие хронические заболевания. Также как и первая версия системы APACHE II позволяет рассчитывать вероятность летального исхода путем использования модели логистической регрессии. Подобный расчет требует дополнительной информации. Кроме баллов, APACHE II включает фактор экстренности госпитализации в хирургический стационар, а также количество принципиальных диагностических категорий, приведших к поступлению в реанимационное отделение. Система содержит 29 принципиальных диагностических категорий для неоперированных пациентов и 21 - для оперированных (каждая категория имеет собственный коэффициент). Оценка по системе APACHE II состоит из суммирования количества баллов, рассчитанных в каждой из трёх ее составляющих частей. После дополнений и изменений система APACHE-II в 1991 г. была трансформирована в систему APACHE-III [31]. Последняя включает в себя параметры оценки состояния пациента из 5 основных групп: а) возрастные изменения; б) наличие

хронической патологии; в) физиологические показатели; г) данные кислотно-щелочного состояния (КЩС) и газового состава крови; д) неврологический статус. Сумма баллов по шкале APACHE-III состоит из суммы баллов по 5 перечисленным выше группам, где минимальный балл – 0, максимальный – 2999 (24 + 33 + 192 + 12 + 48). После определения суммы баллов устанавливается вероятность неблагоприятного исхода и вероятность госпитальной летальности. Хотя система APACHE-III является высоко достоверной и прогностически значимой для практического использования (особенно для оценки риска летальности), имеются некоторые ограничения для ее повсеместного широкого использования, основное из которых определяется тем, что шкала не дает возможности точно определить степень и характер недостаточности отдельных органов и систем больного сепсисом.

Система MODS (Multiple Organ Dysfunction Score – шкала оценки полиорганной дисфункции) предложена в 1985 году J. Marshall, D. Cook и N. Cristou. Она включает оценку степени дисфункции в системах организма – определяет выраженность нарушений функции дыхания, почек, печени, системы гемостаза, сердечно-сосудистой и нервной систем. Общая оценка по шкале MODS состоит суммы баллов по каждой из 6-ти систем гомеостаза. Минимальная сумма – 0, максимальная – 26 баллов [25].

J.-R. Le Gall и соавт. (1984) выделили из системы APACHE наиболее информативные показатели, на основе которых разработали шкалу SAPS, построенную на тех же принципах оценки данных, что и шкала APACHE [23-24]. Максимальные значения баллов (по одному для каждой системы) суммируются, итоговый результат достаточно хорошо коррелирует с исходом лечения больных, находящихся в отделении интенсивной терапии. Однако принципы разбивки показателей по баллам носят субъективный характер, что в значительной мере снижает информативность данной шкалы.

В дальнейшем J.-R. Le Gall и соавт. усовершенствовали эту шкалу (SAPS-II), а в 1995 г. предложили принципиально новую шкалу LOG, основанную на многофакторном анализе большого числа признаков и объективно выделяющую диапазоны баллов для оценки тяжести состояния больных, находящихся в отделении интенсивной терапии и реанимации [25]. Принцип суммирования баллов для определения итоговой тяжести состояния больного остался прежним.

E. Elebute и H. Stoner в 1983 году предложили следующий способ оценки тяжести состояния, в дальнейшем получивший название SS. Они разделили признаки сепсиса на 4 группы: а) местные проявления тканевой инфекции; б) степень температурной реакции; в) вторичные эффекты сепсиса; г) лабораторные данные посева крови. Тяжесть септического процесса в каждой из групп признаков оценивали с помощью баллов. Общее состояние больного определяли по итоговой сумме баллов. В данном способе имеется большая доля субъективности при определении баллов. Так, если необходимость перевязок не превышает 1 раза в сутки – это 2 балла, а если более 1 раза — 4 балла [20].

В 1983 г. L. Stevens предложил методику определения тяжести состояния под названием SSS путем расчета отдельных баллов или 7 основных органов или систем. Было выделено 5 градаций степени расстройства гомеостаза (баллы от 1 до 5). Три максимальных балла из семи имеющихся возводят в квадрат и суммируют. Полученный результат отражает степень тяжести состояния пациента. Если показатель 40 баллов использовать в качестве границы для прогнозирования исхода заболевания по критерию «выжил – умер», то информативность SSS, т. е. совпадение реальных и предсказанных результатов, по данным авторов, составляет 77% [30]. В дальнейшем исследователи усовершенствовали эту шкалу, устранив существующие в ней элементы субъективизма. Вместо условных градаций «незначительный илеус», «умеренный илеус» и «тяжёлый илеус» были использованы числа, соответствующие количеству выводимого содержимого из желудка: 500-1000 мл, 1000-2000 мл, более 2000 мл. В настоящее время ее нередко применяют в научных исследованиях, посвященных сепсису. Сопоставление двух шкал - SSS и APACHE - показало, что между ними имеется тесная прямая корреляция ($r=0,81$). Также высокая степень корреляции была выявлена при сравнении шкал APACHE и SAPS [32].

Европейские исследователи специально для сепсиса разработали шкалу SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessments или Score Sequential Organ Failure Assessment), которая была предложена в 1996 г.

J.L. Vincent с соавторами, дополнена в 1999 г. и принята Европейским обществом интенсивной терапии (Париж, 1994). Количество баллов суммируется по каждой строке. Итоговый результат отражает тяжесть состояния пациента пропорционально сумме полученных баллов. Система является шкалой оценки органной недостаточности (основных систем организма), связанной с сепсисом. Она отличается более упрощённой оценкой состояния сердечно-сосудистой системы – по уровню АД и использованию катехоламинов. В системе SOFA также упрощена оценка функции почек – по уровню креатинина и объёму мочеотделения, что является более удобным в практической деятельности. Остальные показатели аналогичны таковым в системе MODS [33].

M. Hershman и соавт. (1988) предложили для оценки тяжести посттравматического сепсиса шкалу OPS, включающую всего три показателя: балл травмы (ISS) в процентах от значения ISS, сопровождающегося 50% летальностью для данного возраста; степень бактериальной обсемененности при исходной травме и степень выраженности DR-антигена на моноцитах крови. Авторы продемонстрировали эффективность ее использования у больных с посттравматическим сепсисом.

M. Linder и группа немецких хирургов г. Мангейма разработали специально для прогнозирования и исхода гнойного перитонита индекс, который первоначально включал 15 параметров. Он был опубликован в 1987 г. и получил название

Мангеймского индекса перитонита или МИП (Mannheim Peritonitis Index). Проведенные позже научные исследования позволили авторам (M. Linder et al., 1992) представить переработанный индекс, состоящий из 8 факторов риска: (1) возраст пациента; (2) пол; (3) органная недостаточность; (4) наличие злокачественного новообразования; (5) длительность перитонита до операции более 24 часов; (6) распространенный перитонит; (7) место первичного очага; (8) тип перитонеального экссудата. Значения МИП могут находиться в пределах от 0 до 47 баллов. МИП предусматривает три степени тяжести перитонита. При индексе менее 20 баллов (первая степень тяжести) — летальность составляет 0%, от 20 до 30 баллов (вторая степень тяжести) — 29%, более 30 баллов (третья степень тяжести) — 100%. Возможен расчет прогнозируемой летальности в процентах по формуле Billing et al (1994): «Летальность (%) = (0.065 x (МИП)²) — (0.38 x МИП) — 2,97» [19].

Отечественными авторами предложена более простая формула сокращенного прогнозирования сепсиса (СПС), состоящая всего из 4 легко определяемых показателей (артериальное давление, общий белок, лимфоциты и моноциты) [5]: « $1/СПС = -0,726 + 0,003 АД + 0,0064 \text{ Лимф} - 0,0056 \text{ Мон} + 0,0065 \text{ ОБ}$ », (где АД - систолическое артериальное давление, мм рт. ст.; Лимф - содержание лимфоцитов в крови, %; Мон — содержание моноцитов в крови, x 10⁹/л; ОБ - общий белок сыворотки крови, г/л.). При групповой проверке на независимой выборке пациентов с сепсисом по критерию «выжил — умер» результативность формулы СПС оказалась на одном уровне с другими шкалами групповой оценки, такими как SAPS и SSS, обеспечивая около 74% правильных предсказаний исхода. Удобство шкалы СПС состоит том, что получаемый в итоге вычислений результат сразу показывает прогноз для жизни (число со знаком «+» обозначает, что пациент должен выжить, со знаком «-» обозначает, что более вероятен летальный исход).

В литературе нет однозначных выводов о том, какая система является более эффективной и точной. Отдельными авторами делается вывод, что все многоступенчатые системы, несмотря на количество входящих в них параметров, по таким критериям, как чувствительность, специфичность, общая корректность, находятся приблизительно на одном уровне и могут быть использованы в клинических условиях с одинаковой эффективностью [9, 10, 20, 21, 27, 30, 34].

Литература

1. Белобородов В.Б. Сепсис – современная проблема клинической медицины // Русский медицинский журнал 1997.- Том.5.№ 24.- С.1591-1596.
2. Бочоришвили В.Г., Бочоришвили ТВ. Новая иммунологическая концепция сепсиса и ее клиническое значение // Int. J. Immunorehab.- 1997.- № 6.- P. 20-26.
3. Гаин Ю.М., Леонович С.И., Алексеев С.А. Энтеральная недостаточность при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение. – Молодечно, 2001.- 265 с.

4. Гельфанд Е.Б. Абдоминальный сепсис при перитоните: клиническая характеристика и эффективность антибактериальной терапии / Автореферат дис. ... канд. мед.наук, -М., 1999.- 43 с.
5. Гринев М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. –СПб.-М.: ОАО «Типография «Внешторгиздат», 2001.- 315 с.
6. Завада Н.В., Гаин Ю.М., Алексеев С.А. Хирургический сепсис. –Минск: Новое знание, 2003.- 237 с.
7. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции / Ю.М. Гаин, С.И. Леонович, Н.В. Завада и др. –Мн.: ООО «Юнипресс», 2001.- 256 с.
8. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко.- 2-е изд., перераб. и доп. –М.: Медицина 1990.- 186 с.
9. Светухин А.М., Звягин А.А., Слепнев С.Ю. Системы объективной оценки тяжести состояния больных. Часть I // Хирургия.- 2002.- № 9.- С.61-57.
10. Светухин А.М., Звягин А.А., Слепнев С.Ю. Системы объективной оценки тяжести состояния больных. Часть II // Хирургия.- 2002.- № 10.- С.60-69.
11. American College of Chest Physicians, National Institute of Allergy and Infectious Disease, and National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop: From the bench to the bedside: The future of sepsis research, a workshop executive summary // Chest.- 1997.- Vol.11.- P.744—753.
12. APACHE — acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system / W. Knaus, J. Zimmerman, D. Wagner et al. // Crit. Care Med.- 1981.- Vol.9.- P.951.
13. APACHE II: A severity of disease classification system / W. Knaus, E. Drapper, D. Wagner et al. // Crit. Care Med.- 1985.- Vol.13.- P.818.
14. Balk R. Severe sepsis and septic shock. Definitions. Epidemiology and Clinical Manifestations // Crit. Care Clin.- 2000.- Vol.16.N 2.- P.214-226.
15. Biological measures for the formulation of a Hospital Prognostic Index / K.B. Harvey, L.L. Moldaver, R.R. Bistrian et al. // Am. J. Clin. Nutr.-1981.-Vol. 34.- P. 2013-2022.
16. Bone R. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and CARS // Crit. Care Med.- 1996.- Vol.24.N 7.- P.1125-1127.
17. Bone R., Grodzin Ch., Balk R. Sepsis: A New Hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process // Chest.- 1997.- Vol.112.N 1.- P.235—243.
18. Bone R. Why sepsis trials fail // JAMA.- 1996.- Vol.276.- P.565-566.
19. Der Mannheimer Peritonitis Index / M.M. Linder, H. Washa, U. Feldmann et al. // Chirurg.- 1987.- Vol.58.N5.-P.84-92.
20. Elcbute E., Stoner H. The grading of sepsis // Br. J. Surg.- 1983.- Vol.70.- P.29-31.
21. Incidence, risk factors and outcome of severe sepsis and septic shock in adults / C. Brun-Buisson, F. Doyon, J. Carlet et al. // JAMA.- 1995.- Vol.274.- P.968-974.
22. A simplified acute physiology score for ICU patients / J.P. Le Gall, P. Loirat, A. Alperovich et al. // Crit. Care Med.- 1984.- Vol.12.- P.975.
23. Le Gall J.P. The grading of infection in critical care // HOST.- 1992.- Vol.7.- P.4-5.

24. Le Gall J.P., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multi-center study // JAMA.- 1993.- Vol.270.- P.2957-2963.
25. Marshall J.C. et al. Multiple organ dysfunction score // Crit. Care 1995; 23: 1638-52.
26. Prognostic Nutritional Index in gasrtointestinal surgery / G.P. Buzby, J.L. Mullen, D.C. Matthews et al. // Am. J. Surg.- 1980.- Vol. 139.- P.160-167.
27. Rangel-Frausto M.S., R.P. Wenzel. The epidemiology and natural history of bacterial Sepsis // In.: Sepsis and multiorgan failure. Ed 1997.- P.27-34.
28. Reis M, Rijk A., Shaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: The TISS-28 items-Results from a multicenter study // Crit. Care Med.- 1996.- Vol.24.- P.64.
29. Relationship between TISS and ICU cost / H. Dickie, A. Vedio, R. Dundas et al. // Intens. Care Med.- 1998.- Vol.24.- P.1009.
30. Stevens L. Gauging the severity of surgical sepsis // Arch. Surg.- 1983.- Vol.19.- P.1165-1192.
31. The APACHE III Prognostic System: Risk Prediction of Hospital Mortality for Critically Ill Hospitalized Adults / W. Knaus, P. Douglas, D. Wagner et al. // Chest.- 1991.- Vol.100.- P.1619-1636.
32. Therapeutic Intervention Scoring System: A method for quantitative comparison of patient care / D. Cullen, J. Civetta, B. Briggs et al. // Crit. Care Med.- 1974.- Vol.2.- P.57.
33. Vincent J.-L. Organ dysfunction as an outcome measure: The SOFA Score // Sepsis. – 1997.- Vol.1(1).- P.53-54.
34. Zimmerman J., Wagner D. Prognostic systems in intensive care: How to interpret an observed mortality that is higher than expected? // Crit. Care Med.- 2000.- Vol.28.- P.258.