

МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
Медицинская служба 120 отдельной механизированной бригады ВС РБ²,
УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е. В. Клумова» г. Минск РБ³,
УО «Витебский государственный медицинский университет»⁴

На основании коэффициента диагностической ценности определены наиболее значимые лейкоцитарные индексы интоксикации, установлены их ранговые значения для различных стадий острого деструктивного панкреатита (ОДП). Предположена прогностическая формула неблагоприятных исходов ОДП, основанная на подсчете интегрального индекса оценки тяжести и иммунокомпетентности.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, гнойно-септические осложнения, прогнозирование, лейкоцитарные индексы интоксикации.

S. A. Alekseev, A. V. Tarasenko, A. A. Dudko, V. S. Alekseev

A METHOD FOR PREDICTING THE RISK OF PURULENT-SEPTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS

A method for predicting the risk of purulent-septic complications in patients with destructive pancreatitis has been suggested, based on the assessment of the levels of four parameters of the aspirate obtained by transcutaneous puncture of local cystic fluid formations. The sensitivity, specificity and accuracy of the method were studied in comparison with the results of microbiological evaluation of the transcutaneous aspirate.

Keywords: acute destructive pancreatitis, prognosis, purulent-septic complications, transcutaneous puncture.

Количество пациентов с острым деструктивным панкреатитом (ОДП) за 20 последних лет выросло в 40 раз и составляет до 20–80 новых случаев на 100000 взрослого населения в год [2; 6; 12].

В структуре ургентной патологии острый панкреатит (ОП) занимает 3-е место и составляет 5–20% от общего числа пациентов хирургического профиля [7; 9].

У 15–20% пациентов с ОП заболевание приобретает деструктивный характер, что на фоне присоединения гнойно-септических осложнений приводит к стабильно высокой летальности, достигающей 28–80% [3; 15; 18].

В механизме развития гнойно-септических осложнений при ОДП играет совокупное значение: большой объем деструкции тканей поджелудочной железы (ПЖ), обуславливающий

аутосенсибилизацию организма по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа, чрезмерный выброс противовоспалительных и противовоспалительных медиаторов (цитокинов, активных азотистых и кислородных метаболитов, гормонов, пептидных субстанций, кининов и др.), сопровождающийся энзиматической, а затем и бактериальной активацией иммунных клеток – макрофагов/моноцитов и лимфоцитов [8; 10; 19], обуславливающих наступление ПОН и абдоминального сепсиса [5].

Начальная стадия гнойно-септических осложнений при ОДП характеризуется максимальным лейкоцитозом, сдвигом формулы влево за счет появления юных форм нейтрофилов, умеренным снижением их фагоцитарной активности. При неблагоприятном течении ОДП наблюдается общее снижение числа Т-лимфоцитов на фоне повышения Т-супрессоров (относительно Т-хелперов), а также прогрессирующее снижение фагоцитарной активности нейтрофилов [4; 17].

При благоприятном течении, стадия гнойно-септических осложнений ОДП, сопровождается формированием местных ограниченных кистозно-жидкостных образований (кист или абсцессов) либо гнойного оментита. На фоне нормализации содержания эозинофилов, увеличения процента В-клеток, роста Т-супрессоров /цитотоксических лимфоцитов (относительно Т-хелперов) и тенденции к восстановлению сниженного числа Т-клеток. Данные изменения коррелируют с изменениями гемограммы в сторону снижения общего числа лейкоцитов, нормализации сдвига ядерной формулы нейтрофилов, уменьшения содержания юных форм на фоне сохранения достаточно высокого числа лимфоцитов.

В настоящее время для прогнозирования неблагоприятного исхода ОДП применяют инструментально-клинические и лабораторно-иммунологические критерии [11], используют прогностические шкалы оценки тяжести [1; 4].

Среди прогностических инструментально-клинических показателей существенное значение имеют данные компьютерной томографии, дополненная ангио-сканированием результаты чрезкожного дренирования ограниченных жидкостных образований с бактериологическим исследованием аспирата [6; 16].

К прогностическим методам лабораторной диагностики ОДП относят: увеличение активности фосфолипазы А; повышение уровня α_1 -трипсина на фоне снижения уровня трипсин-ингибирую-

щего белка; снижение уровня кальция в крови и повышение уровня прокальцитонина и пресепсина; гипергликемия ($>8,8$ ммоль/л) и глюкозурия при отсутствии в анамнезе сахарного диабета; повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов и белков на фоне снижения показателей антиоксидантной защиты; повышение уровня содержания противовоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, 6; 8; фактора агрегации тромбоцитов – PAF и др.); белков острой фазы воспаления – (СРБ, амилоида), α_2 -макроглобулина, средне-молекулярных пептидов, ферментов панкреатической деструкции (эластазы, трансаминадазы, метгемальбумина).

Среди широко применяемых шкал оценки тяжести состояния пациентов с ОДП и прогнозирования исхода чаще всего применяют шкалы Рэнсона (1981), APACHE II (1984) и APACHE III (1991), SAPS (1985), MODS (1984), В. Б. Красногорова, А. Д. Толстого, С. Б. Багненко и др.

Вместе с тем, как представленные прогностические критерии показатели так и шкалы оценки тяжести для своего определения требуют дополнительного оборудования и реактивов, трудоемки в определении и сложны в интерпретации, что не всегда позволяет их использовать в условиях общехирургического стационара. В связи с этим, важное значение приобретает прогнозирование осложненного течения процесса с учетом общедоступных показателей, к которым в первую очередь относят гемограмму. В настоящее время из более чем 40 известных лейкоцитарных индексов интоксикации, устанавливаемых по гемограмме для оценки тяжести состояния чаще всего применяют [Карабанов Г. Н., 1989] традиционный индекс Я. Я. Кальф-Калифа (1941), индексы Ф. Я. Фищенко (1989), В. К. Островского (1983), гематологический индекс интоксикации, индекс сдвига лейкоцитов Н. И. Ябчинского (1989). Вместе с тем, представленные индексы обладают различной диагностической ценностью, что не всегда позволяет применить их для прогнозирования неблагоприятных исходов и в. ч. и ОДП [16].

Цель исследования: На основании коэффициента диагностической ценности определить наиболее значимые лейкоцитарные индексы интоксикации, установить их ранговые значения для различных стадий ОДП; вывести на их основе прогностическую формулу неблагоприятных исходов.

Материал и методы

Обследовано 134 пациента с острым панкреатитом, проходивших лечение в условиях хирургических отделений УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е. В. Клумова», УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска в течение 2009–2015 гг. Из них, согласно классификации, принятой в Атланте (Bradley E. G. (1992) легкое течение ОП установлено у 63 пациентов (47%), из которых большинство (31 пациент) пришлось на группу с интестициальным отеком поджелудочной железы, протекавшим с отсутствием осложнений и минимальной дисфункцией органов и систем (контрольная группа). Средне-тяжелое и тяжелое течение ОП, характеризовавшееся нарушением функции органов, систем и местными осложнениями установлено у 71 пациента. Из них панкреонекроз в виде очагового (до 30% площади), массивного (30-60%), тотально-субтотального (более 60% площади) процесса установлен у 51 пациента, из которых у 21 (41,2%) имелись различные гнойно-септические осложнения в виде локальных жидкостно-абсцедирующих образований ткани ПЖ и парапанкреатической клетчатке. Распространенные инфицированные формы с преобладанием инфильтративно-некротического и гнойно-гнилостных компонентов (по классификации В. И. Филина, Р. В. Вашетко, 1984) [13] установлены в 11 случаях. В 9 случаях интраоперационно диагностирована распространенная гнойно-некротическая флегмона забрюшинной клетчатки; в 7 – установлен локальный гнойный оментобурсит, в 4 вторичный фиброзно-гнойный перитонит. По 2 осложнения имели 9 пациентов с локальными гнойно-септическими осложнениями, 3 гнойно-септических осложнения по 3–4 пациента с ОДП.

В случае применения КТ с болюсным контрастированием у пациентов с ОДП для верификации зон деструкции использовали шкалу В. J. Balthazar (1994) [14].

В 12 случаях выполнялись пункции кистозно-жидкостных образований (ложных псевдокист, асцессов ПЖ парапанкреатических областей и сальниковой сумки) под УЗИ контролем с последующим определением бактериологического состава и чувствительностью микрофлоры аспирата к антибиотикам.

Всем пациентам выполнялось лабораторное исследование показателей общего ана-

лиза крови на гематологическом анализаторе BS-1000 (MindrayCo, Германия), биохимического комплекса – на фотометре EPOLL-20 (Австрия) в динамике с учетом предполагаемых фаз: ранней (ферментативной) токсемии (на 5–7 сутки), реактивной с формированием некроза и парапанкреатического инфильтрата (на 7–10 сутки); расплавления, нагноения и секвестрации (на 2–3 неделе от начала заболевания).

Индекс сдвига лейкоцитов по Н. И. Ябчинскому (1989) рассчитывали по формуле [1]:

$$\frac{\text{Э} + \text{Б} + \text{П} / \text{Я} + \text{С} / \text{Я}}{\text{М} + \text{Л}},$$

где выраженные в процентах:

- Э – эозинофилы,
- Б – базофилы,
- П/Я – палочкоядерные нейтрофилы,
- С/Я – сегментоядерные нейтрофилы,
- М – моноциты,
- Л – лимфоциты

ЛИИ В. К. Островского (1983) рассчитывали по формуле [2]:

$$\frac{\text{ПК} + \text{Миел.} + \text{Ю} + \text{П} / \text{Я} + \text{С} / \text{Я}}{\text{Л} + \text{М} + \text{Э} + \text{Б}},$$

где выраженные в процентах:

- ПК – плазматические клетки,
- Миел. – миелоциты,
- Ю – юные формы;
- неприведенные обозначения те же, что в формуле [1] Н. И. Ябчинского.

Лейкоцитарный индекс реактивности нейтрофилов (ЛИРН) рассчитывали по формуле [3]:

$$\frac{(\text{Миел.} + \text{Ю}) \times (\text{П} / \text{Я} + \text{С} / \text{Я})}{(\text{Л} + \text{Б}) \times (\text{М} + \text{Э})},$$

где обозначения, выраженные в процентах такие же, что ранее в приведенных формулах [1] и [2].

Коэффициент вариации (Кв), отражающий колебания отдельных параметров для различных форм ОДП определяли по формуле [5]:

$$\text{Кв} = \frac{\delta}{\text{М}},$$

где δ – среднее квадратическое отклонение;
М – среднее значение параметра.

Коэффициент диагностической значимости (Kj) вычисляли по формуле А. Д. Горелика – В. А. Скрипкина (1995) [6]:

$$Kj = \frac{2(\delta_1^2 + \delta_2^2)}{(M_1 - M_2)^2},$$

где δ_1, δ_2 – средне-квадратическое отклонение, M_1, M_2 – средние арифметические величины показателя.

Описательная статистика представлена в виде M_e – медианы и [25%]; [75%] – 25 и 75 процентов. Значимость изменений исследуемых показателей оценивались с помощью непараметрического и критерия Манна-Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований позволили с помощью коэффициента диагностической значимости отобрать из 8 наиболее часто применяемых в клинике гематологических лейкоцитарных индексов интоксикации 4 основных и затем расставить их в порядке снижения значимости значений:

ЛИИ Ябчинского, ЛИРН, Островского, Кальф-Калифа.

Были определены интервальные значения ЛИИ с учетом медианы и 25% и 75% перцентилей различных клинических форм ОДП: интрастициального отека (группа сравнения) и для нормы (таблица 1).

Установлено, что в случае появления интерстициального отека, как правило, совпадающего с фазой парапанкреатического инфильтрата к 3-м суткам от начала заболевания отмечена динамика увеличения значений всех ЛИИ по отношению к их норме сравнению с их нормой: в 2,0; 3,8; 3,43 раза (для индексов Ябчинского, Островского и Кальф-Калифа соответственно).

При появлении панкреонекроза без признаков инфицирования (10-м суткам от начала заболевания отмечен рост показателей всех ЛИИ Ябчинского; реактивности нейтрофилов; Островского, Кальф-Калифа в 1,68; 1,1; 1,35 и 1,31 раза соответственно к отношению показателей группы сравнения.

При присоединении гнойно-септических осложнений ОДП к 14 суткам от начала заболевания отмечено повышение значений по отношению к группе сравнения и группе с панкреонекрозом, протекающим без нагноения ЛИ Ябчинского в 2,61 и 1,56 раза; ЛИРН – в 1,22 и 1,1 раза; Островского – в 2,9 и 2,13 раза, Кальф-Калифа – в 2,8 и 2,14 раза соответственно.

На основании полученных коэффициентов вариации и ранга каждого показателя лейкоцитарного индекса интоксикации для различных клинических форм ОДП был определен суммарный (интегральный) индекса оценки тяжести – ИИТ и ИК (иммунокомпетентности), отражающий динамику стадийных нарушений иммунной системы (активацию при токсемии и формировании парапанкреатического инфильтрата: иммунную недостаточность – при присоединении гнойно-септических осложнений), представленный в виде следующей формулы:

Таблица 1. Динамика показателей исследуемых индексов лейкоцитарной интоксикации у пациентов с различными клиническими формами ОДП (Me; [LQ]; [UQ])

Исследуемый показатель ЛИИ	Норма (n = 15)	Клиническая форма ОП		
		Интерстициальный отек (n = 31)	Стельный некроз ПЖ (n = 30)	Гнойно-септические осложнения (n = 31)
		3-е сутки	10-е сутки	14 сутки
Ябчинского	1,7 [1,64]; [1,92]	3,4* [1,72]; [5,2]	5,7** [4,7]; [7,2]	8,9*** [6,2]; [11,1]
Реактивности нейтрофилов (ЛИРН)	-	40,1* [35,4]; [44,7]	44,7 [38,2]; [49,3]	49,3** [39,2]; [58,6]
Островского	0,72 [0,61]; [0,84]	2,8* [2,37]; [3,3]	3,8** [2,77]; [4,4]	8,1** [7,72]; [9,4]
Кальф-Калифа	0,64 [0,31]; [0,91]	2,2* [1,56]; [2,71]	2,9 [1,7]; [4,2]	6,2** [4,8]; [7,5]

* – $p < 0,05$ – достоверное различие между значениями исследуемых показателей по отношению к нормальным;
** – $p < 0,05$ – достоверное различие между значениями исследуемых показателей и контрольной группой.

$$\text{ИИТ и Ик} = \frac{(0,11 \times \text{ЛИИ Ябчинского}) + (0,14 \times \text{ЛИИ Островского}) + (0,74 \times \text{ЛИИ Кальф-Калифа}) + (0,13 \times \text{ЛИРН})}{4}$$

Установлено, что ИИТ и Ик у пациентов группы сравнения составил 1,91 ([1,88]; [1,97]), при наличии панкреонекроза увеличивался до 2,27 ([2,07]; [2,81]); при присоединении гнойно-септических осложнений пациентов с ОДП достигнул до 3,27 [3,12]; [3,35], при гнойно-септических осложнениях с неблагоприятным исходом составил 4,29 ([4,3]; [5,1]), что позволило выделить следующие интервалы значений данного индекса:

1) для пациентов с интерстициальным отёком ПЖ при низком риске развития осложнений. [0,7 – 1,99 усл. ед.].

2) для пациентов с асептическим некрозом ПЖ и средне-тяжелым течением ОП – [2,0 – 2,99 усл. ед.].

3) для пациентов с локальными гнойно-септическими осложнениями и признаками дисфункции недостаточности органов и систем – [3,0 – 3,99 усл. ед.].

4) для пациентов с распространенными гнойно-септическими осложнениями и неблагоприятным течением ОДП – [≥4,0 усл. ед.].

Выводы

1. Высокой диагностической значимостью в прогнозировании гнойно-септических осложнений при ОДП обладают 4 индекса лейкоцитарной интоксикации (Ябчинского; реактивности нейтрофилов, Островского, Кальф-Калифа), способные отразить динамику течения различных клинических форм.

2. Выявленный интегральный индекс оценки тяжести и иммунокомпетентности (реактивности) позволяет объективно прогнозировать как риск развития гнойно-септических осложнений, и так и неблагоприятный исход у пациентов с ОП.

3. Представленный метод прогнозирования прост в использовании, не требует дополнительного оборудования и реактивов, может быть применён в качестве скрининговой системы прогнозирования в любом общехирургическом стационаре.

Литература

1. Алексеев, С. А. Острый деструктивный панкреатит: учебно-методическое пособие/ С. А. Алексеев, А. В. Тарасенко, В. Г. Богдан. – Мн.: БГМУ; 2009 – 27 с.

2. Афанасьев, А. Н. Принципы хирургического лечения инфицированного панкреонекроза с учётом объёма де-

струкции / А. Н. Афанасьев [и др.] // Сб. научно-практических работ, посвященной 65-летию проф. Ю. С. Винника, Красноярск : Версо; 2013. – С. 18–21.

3. Вашетко, Р. В. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы: руководство для врачей / Р. В. Вашетко [и др.] // СПб. : Питер; 2000. – 309 с.

4. Винник, Ю. С. Оценка тяжести панкреатического иммунодефицита / Ю. С. Винник, С. С. Дунаевская // Новости хирургии, 2013, № 4. – С. 40–44.

5. Лебедев, К. А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – М.: , 2003 – 443 с.

6. Лысенко, М. В. Дифференцированная лечебно-диагностическая тактика при остром панкреатите / М. В. Лысенко [и др.] // М. : ГКВГ им. Н. Н. Бурденко. – 2007. – С. 10–14.

7. Савельев, В. С. Острый панкреатит как проблема urgentной хирургии и интенсивной терапии / В. С. Савельев [и др.] // Consilimedium, 2000. – Т. 2, № 9. – С. 302–306.

8. Салиенко, С. В. Иммунологические аспекты патогенеза острого деструктивного панкреатита и коррекция нарушений рекомбинантным ИЛ -2 / С. В. Салиенко, Е. В. Маркелова, Б. А. Сотниченко // Цитокинины и воспаление – 2006 – Т. 5, № 4. – С. 46–50.

9. Стяжкина, С. Н. Острый деструктивный панкреатит / С. Н. Стяжкина [и др.] // Материалы Всероссийского форума «Пироговская хирургическая неделя» – 2010. – С. 345.

10. Тарасенко, А. В. Ретроспективный патологоанатомический анализ панатогенеза деструктивного панкреатита / А. В. Тарасенко, С. А. Алексеев, Ю. И. Рогов, В. Г. Лебецкий – // Военная медицина; 2014. – № 1. – С. 68–71.

11. Тарасенко, А. В., Алексеев С. А., Гаин Ю. М. Способ диагностики деструктивной или отечной формы острого панкреатита: пат. 15055 РБ, МПК (2006) А 6110/00, № 20081679, Заявл. 2312 2008 // Афіцыйны бюл. / Нац. центр інтэлектуал. Уласнасці. – 2011; № 5 (82). – С. 69.

12. Ройтберг, Г. Е. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа / Г. Е. Ройтберг, А. В. Струтынский. – М.: МЕДпресс-информ; 2016. – С. 510–531.

13. Филин, В. И. Динамика местных патологических изменений и хирургическая тактика при некротических формах острого панкреатита / В. И. Филин, Р. В. Вашетко // Клиническая хирургия – 1984. – № 11. – С. 47–50.

14. Balthazar, E. J. Acute Pancreatitis: Assessment of Severity with Clinical and CT Evaluation / E. J. Balthazar // Radiology. – 2002. – P. 603–613.

15. Gloor, B. Pancretic sepsis : prevention and therapy / B Gloor // Best Pract. Res. Clin / Gastroenterology. – 2002. – Vol. 16, № 3. – P. 379–390.

16. Jmrie, C. Prognosis of acute pancreatitis // C. Jmrie // Ann/ Jtal. Chir. – 1995. – Vol. 66, № 2. – P. 187–189.

17. Klimentko, V. N. Immunity disorders in an acute destructive pancreatitis and methods of their correction / V. N. Klimentko [et al.] // Klin. Khir 2005. – № 2. – P. 24–30.

18. Solomkin, J. S. Intra-abdominal sepsis: newer interventional and antimicrobial therapies for infected necrotizing pancreatitis / J. S. Solomkin, K. Umanski // Curr. Opin. Grit. Hare. – 2003. – № 9. – P. 424–427.

Поступила 16.02.2017 г.