

АСПЕКТЫ ПАТОМОРФОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ ИНФИЦИРОВАННОГО ПАНКРЕОНЕКРОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ОВСЯНИК Д.М., ФОМИН А.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Диагностика, лечение и профилактика инфицированного панкреонекроза продолжают оставаться одними из важнейших задач панкреатологии. Многообразие используемых в настоящее время лабораторных и инструментальных методов диагностики свидетельствует о том, что ни один из них в полной мере не удовлетворяет запросам клиницистов, так как не всегда позволяет достоверно и своевременно выявлять наличие инфицирования некротически изменённых тканей поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки у пациентов с деструктивным панкреатитом. По-прежнему высоким остаётся процент ошибок при дифференциальной диагностике стерильного и инфицированного панкреонекроза – до 40%.

В обзоре рассмотрены и обобщены современные знания о патоморфогенезе инфицированного панкреонекроза. Представлены сведения о чувствительности и специфичности различных методов его диагностики. Определено перспективное направление в совершенствовании качества диагностики инфицированного панкреонекроза, базирующееся на исследовании функционального состояния эндотелия. Представленные литературные данные являются основой для проведения клинических исследований, разработки новых методов диагностики ранних признаков инфицированного панкреонекроза.

Ключевые слова: инфицированный панкреонекроз, острый панкреатит, диагностика.

Abstract.

Diagnosis, treatment and prevention of infected pancreatic necrosis remain one of the most important tasks of pancreatology. The variety of currently used laboratory and instrumental methods of diagnosis suggests that none of them fully satisfies the needs of clinicians, as it is not always possible to reliably and timely detect the presence of infection of necrotically changed pancreatic tissues and retroperitoneal fat in patients with destructive pancreatitis. The percentage of errors in the differential diagnosis of sterile and infected pancreatic necrosis still remains high - up to 40%.

In this review the current knowledge about pathomorphogenesis of infected pancreatic necrosis has been considered and summarized. The information about the sensitivity and specificity of different methods for its diagnosis has been provided. Trends to improve the quality of diagnosis of infected pancreatic necrosis, based on the study of endothelial dysfunction have been identified. Submitted published data are the basis for clinical studies, the development of new methods for diagnosis of early signs of infected pancreatic necrosis.

Key words: infected pancreatic necrosis, acute pancreatitis, diagnosing.

Инфицированный панкреонекроз (ИП) в последние десятилетия всё чаще заявляет о своём доминирующем присутствии в структуре летальности при остром панкреатите (ОП), подтверждая этим статус его самой тяжёлой и потенциально фатальной формы. Если раньше большая часть летальных исходов приходи-

лась на первую фазу панкреонекроза - токсемии, то сейчас неблагоприятные исходы чаще наблюдаются на поздних стадиях течения заболевания, вследствие присоединения инфекции [1, 2, 3].

Особую тревогу у хирургов вызывают и неудовлетворительные результаты комплекс-

ного лечения пациентов с инфицированным панкреонекрозом. Для этого есть ряд серьёзных аргументов, основными из которых являются частота развития ИП при деструктивном панкреатите – в 25-40% случаев и высокие показатели летальности – 40-85% [1-5]. При этом основную группу пациентов (около 70%) представляют лица трудоспособного возраста - 30-50 лет, что подчёркивает социально-экономический аспект проблемы [1]. Лечение пациентов с ИП связано с необходимостью использования широкого круга медикаментозного обеспечения, проведения повторных санационных хирургических вмешательств, потребностью в длительной госпитализации. Так, по данным Министерства здравоохранения Республики Беларусь, в 2012 году средняя длительность лечения выписанных пациентов с ОП составила 11,9 койко-дня, при инфицированном панкреонекрозе данный показатель в 2,5-4 раза выше [2, 4, 6, 7].

Среди причин высокой летальности при ИП одно из важных мест занимают ошибки в его диагностике – до 40%, вызванные трудностями достоверного и, что особенно важно, своевременного дифференциального диагноза стерильных и инфицированных форм панкреонекроза, которые возникают из-за полиморфизма развивающихся клинических синдромов [1, 2, 4, 7, 8, 9]. Это приводит к задержке хирургического вмешательства при поздней диагностике инфекции, в одном случае, и склоняет хирурга к неоправданной операции в ранние сроки заболевания при малейшем подозрении на инфицирование - в другом [10]. Поэтому в неотложной панкреатологии сегодня одним из актуальных направлений является совершенствование существующих и поиск новых, патогенетически обоснованных методов диагностики ИП [1, 2, 4, 7, 8].

На основании анализа и обобщения данных специальной литературы в обзоре представлено обоснование различных вопросов патоморфогенеза инфицированного панкреонекроза и современных методов его диагностики.

Особенности патоморфогенеза инфицированного панкреонекроза

Общеизвестно, что в основе острого панкреатита лежит процесс некробиоза. Мор-

фогенез панкреонекроза состоит в деструкции мембранных структур и органоидов ацинарной клетки с последующим поступлением секреторного материала не в просвет центрoацинарного протока, а в интрестрeциальное пространство [1, 4, 5, 11]. Преждевременная активация протеолитических ферментов приводит к аутолизу ткани с развитием некротической деструкции, перифокального воспаления, расплавления и секвестрации. В дальнейшем течение заболевания может происходить по двум основным направлениям, определяющим особенности патогенеза и разнообразие патоморфологических форм панкреонекроза: 1) стерильное; 2) с развитием инфицирования некротически изменённых тканей [2, 4, 11]. С этих позиций наиболее важной особенностью патогенеза панкреатита является двухфазовый характер эволюции заболевания – от стерильного панкреонекроза к его инфицированным формам.

К настоящему времени установлено, что риск развития ИП связан с объёмом поражения поджелудочной железы (чем больше распространён панкреонекроз, тем более высока вероятность его инфицирования) [1, 5, 7, 11], повышенным внутрибрюшным давлением [2, 12] и выраженной иммуносупрессией [13, 14]. Данные факторы создают благоприятные условия не только для контаминации микроорганизмами некротизированных тканей поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки, но и для их дальнейшего прогрессирующего размножения. При наличии массивного некроза поджелудочной железы и его инфицировании и происходит постоянное поступление в ткани (брюшную полость, системный кровоток, биологические среды) большого количества антигенных структур. Развивающееся в этих условиях повреждение сосудистого эндотелия приводит к антигенной стимуляции иммунокомпетентных клеток, вызывая неконтролируемый лавинообразный выброс провоспалительных медиаторов («цитокиновая буря»), что обуславливает развитие полиорганной недостаточности и панкреатогенного шока [1, 15].

Инфицирование изначально стерильных зон панкреонекроза обусловлено контаминацией условно-патогенной, преимущественно грамотрицательной микрофлорой эндогенного или экзогенного происхождения [5, 16]. Экзогенный путь инфицирования включает в себя проникновение микроорганизмов в зоны деви-

тализированных тканей поджелудочной железы непосредственно во время операции, через дренажные трубки, тампоны, при проведении чрескожной пункции под ультразвуковым (УЗ) контролем [1, 16]. Эндогенный путь, выделяемый как ведущий в развитии инфицированного панкреонекроза, представляет собой транслокацию кишечной микрофлоры, восходящее инфицирование из желчных протоков или двенадцатиперстной кишки (через ductus pancreaticus), лимфо- и гематогенное инфицирование из соседних органов, поражённых воспалительным процессом [7, 16, 17, 18]. Признано, что основным механизмом эндогенного инфицирования стерильного панкреонекроза является транслокация патогенных микроорганизмов из просвета желудочно-кишечного тракта (уровень доказательности В) [2, 18, 19, 20]. При этом, если одни авторы утверждают, что источником инфицирования является микрофлора толстой кишки [17, 21], то по мнению других ведущая роль принадлежит тонкокишечной микрофлоре [22, 23]. Подтверждается это единообразием видового состава микрофлоры, получаемой из некротизированных зон поджелудочной железы, с флорой тонкой и толстой кишки [20]. Механизм инфицирования в данном случае связан с нарушением барьерной функции кишечника при развитии синдрома энтеральной недостаточности или некротическим поражением стенки желудка и ободочной кишки [1, 2, 4].

Противоречивы и неоднозначны данные результатов исследований в отношении сроков инфицирования деструктивно изменённых тканей ПЖ и ЗК. Показано, что ИП может быть диагностирован в сроки от 3 дней до 8 недель после появления первых клинических симптомов ОП, однако частота его развития при панкреонекрозах различные периоды варьирует [1, 24, 25]. Согласно данным D.W. Rattner и соавт., инфицирование тканей поджелудочной железы развивается в 2,8% случаев в течение первой недели, у 28,8% и 39,7% пациентов с панкреонекрозом в течение третьей и четвертой недель с момента заболевания [26]. А.В. Абдульянов с соавт. отмечают, что сроками формирования ИП и гнойно-некротического парапанкреатита различной степени распространённости является третья неделя от начала заболевания и более, но в некоторых случаях (около 10%) гнойные осложнения могут развиваться и раньше (на второй неделе заболевания) [27]. По результа-

там исследовании 731 пациента с острым панкреатитом M.G. Besselink и соавт. инфицирование было обнаружено в среднем на 26 (17; 37) сутки госпитализации, при этом в сроки более двух недель с момента поступления инфицирование выявлено у 82% пациентов с ИП [24]. На основании оценки результатов лечения 314 пациентов, ранее перенесших тяжёлый острый панкреатит, М.И. Прудков и Ф.В. Галимзянов установили средние сроки формирования инфицированных панкреатогенных инфильтратов - $8 \pm 0,7$ дня, панкреатогенной флегмоны и абсцесса - $15 \pm 0,6$ и $16 \pm 0,6$ дня соответственно [9, 28]. Однако, в целом большинство исследователей сходятся в том, что инфицирование наиболее часто (более 70% случаев) развивается в сроки от 10 до 22 дней с момента заболевания [5, 7, 17, 29, 30].

Имеющиеся расхождения в сроках обнаружения инфицирования объясняются различием в характере проводимой интенсивной, в том числе антимикробной профилактики и терапии, интегральной оценке степени тяжести состояния пациента, уровне оснащённости лечебного учреждения методами диагностики инфекции при панкреонекрозе, подходе к тактике хирургического лечения [4]. Отмечается также, что в отдельных исследованиях в одну группу объединяются все инфекционные осложнения, развивающиеся при ОП [7]. В то же время, различные патоморфологические формы инфицированного панкреонекроза имеют специфику как в сроках возникновения, так и в возможностях дальнейшего развития, прогнозе, тактике и методах лечения.

В соответствии с классификацией Международного Симпозиума по острому панкреатиту (Атланта, 1992) [31] и материалами её пересмотра международной рабочей группой на основе международного консенсуса в 2012 г. [32] к формам ИП относятся инфицированные: панкреонекроз и/или перипанкреатический некроз, острые перипанкреатические жидкостные скопления, острые некротические скопления, псевдокисты, отграниченные некрозы.

В отечественной литературе к формам панкреатической инфекции относят собственно инфицированный панкреонекроз (инфицированный панкреатогенный инфильтрат) и его гнойные осложнения: 1) некротическая флегмона клетчаточных пространств (неограниченный инфицированный ретроперитонеонекроз);

2) панкреатогенный абсцесс; 3) острое инфицированное жидкостное образование; 4) инфицированная псевдокиста; 5) гнойный перитонит [1, 3, 4, 25, 27, 29, 33]. При этом отмечается, что гнойные осложнения являются путями эволюции инфицированного панкреонекроза [29, 34].

В соответствии с особенностями патоморфогенеза инфицированные формы панкреонекроза относительно времени развития от момента первых клинических проявлений острого панкреатита подразделяются на ранние и поздние.

Наиболее ранней по срокам возникновения формой панкреатической инфекции признаётся инфицированный панкреонекроз. Он характеризуется проникновением и размножением микроорганизмов в некротизированных участках поджелудочной железы и окружающих её тканях. В большинстве случаев ИП диагностируется на 2 недели заболевания [7, 25, 29]. Может сопровождаться полиорганной недостаточностью (ПОН) и абдоминальным сепсисом [29]. Из важнейших особенностей инфицированного панкреонекроза выделяют наличие множества мелких некрозов, часть из которых подвергается микроабсцедированию, при этом оставшиеся очаги некроза какое-то время могут оставаться стерильными и вовлекаться в гнойный процесс поэтапно, длительно поддерживая септические проявления. Микроабсцессы и стерильные очаги некроза окружены зоной инфильтрации, в которую также вовлечены располагающиеся рядом крупные кровеносные сосуды, желудок, двенадцатиперстная кишка, ободочная кишка, печень, внепеченочные желчные протоки и селезенка [34].

В более поздние сроки (через 3-6 недель после развития панкреатита) развивается панкреатогенный абсцесс, представляющий собой локализованную форму инфекции. В отличие от ИП, абсцесс ограничен капсулой, образованной грануляционной тканью и близлежащими органами. Частота летальных исходов у пациентов с панкреатогенным абсцессом приблизительно в 2 раза ниже, чем у пациентов с инфицированным панкреонекрозом. Наличие ПОН не характерно [3, 7, 25, 29].

Спустя несколько недель или месяцев после развития ОП, но чаще на 4-6 неделе, может происходить инфицирование ложной кисты. Для псевдокисты характерно наличие хорошо выраженной фиброзной стенки и полости, за-

полненной секретом, богатым пищеварительными ферментами. Разделение с абсцессом является условным; ложная киста, содержащая гной, чаще рассматривается как панкреатический абсцесс. Если при хирургическом вмешательстве у пациента без очевидных признаков инфекции в относительно светлом содержимом ложной кисты обнаруживаются микроорганизмы, то она считается инфицированной [3, 7, 25].

В начале 3-й недели на фоне множественных инфицированных очагов некроза в забрюшинной клетчатке возможно развитие наиболее тяжелого гнойного осложнения деструктивного панкреатита - панкреатогенной флегмоны. Важной отличительной особенностью флегмоны является то, что она не имеет отграничения в виде фиброзной капсулы или плотного инфильтрата [34]. Отсутствие анатомических барьеров создаёт условия для непредсказуемо широкого распространения гнойного процесса в забрюшинном пространстве, сопровождающегося рецидивом ПОН, тяжелым абдоминальным сепсисом и септическим шоком [29].

Одним из важных аспектов тактики лечения пациентов с различными формами острого деструктивного панкреатита является определение показаний и оптимальных сроков оперативного вмешательства. В многочисленных исследованиях, монографиях и специализированной литературе отмечается, что наличие гнойно-септических осложнений панкреонекроза независимо от степени полиорганной недостаточности является абсолютным показанием к хирургическому лечению (категория доказательности В) [2, 3, 10, 27].

Относительно целесообразности проведения оперативного вмешательства при первых признаках инфицирования, до развития гнойных осложнений, мнения неоднозначны [34]. Рядом авторов утверждается, что наличие инфекции при деструктивном панкреатите, независимо от её формы, является показанием к операции [4, 7, 10]. Однако как в отечественной, так и зарубежной литературе имеются данные и о возможности излечить инфицированный панкреатический некроз без хирургического вмешательства, так как сам факт инфицирования еще не означает обязательности возникновения гнойных осложнений [5, 28, 34, 35]. По мнению М.И. Прудкова, инфицированный панкреонекроз, как и любая другая форма местной инфекционной инвазии, в случае адекватной

антибактериальной терапии, вполне может закончиться излечением без нагноения [34].

При сравнении результатов лечения 119 пациентов с инфицированным панкреатогенным инфильтратом Ф.В. Галимзяновым и соавт. было установлено снижение уровня летальности с 52,2% до 8,3% и среднего срока стационарного лечения с 36,7 до 13,4 койко-дней в группе пациентов, получавших консервативное лечение, по сравнению с прооперированными больными. На основании полученных результатов авторами сделан вывод о том, что пациенты с инфицированным панкреатогенным инфильтратом, в том числе содержащим микроабсцессы и сопровождающимся тяжелым абдоминальным сепсисом, до появления гнойных полостей должны лечиться строго консервативно, а практика эксплоративных операций рискованна [28, 34].

Данное утверждение находится в соответствии с резолюцией XVI Международного конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ (Екатеринбург, 2009), согласно которой рекомендуется консервативное ведение пациентов с инфицированным панкреатогенным инфильтратом, включая необходимые элементы комплексной интенсивной терапии и только в случае неэффективности лечения, появления клинических, лабораторных и инструментальных (динамическое УЗИ, КТ, МРТ, тонкоигольная пункция) признаков абсцедирования показано хирургическое лечение [29].

Отмечается, что хирургическое лечение инфицированного панкреонекрозе всегда оправдано ввиду множественности и незначительности размеров очагов нагноения, плотности воспалительно-инфильтративных изменений и высокого риска повреждения окружающих структур [34]. Если при оперативном вмешательстве, выполненном в стадию «истинного» некроза, летальность превышает 25%, то при панкреатическом абсцессе приближается к 0% [3, 4]. С формированием абсцессов создаются более благоприятные условия для успешности хирургического лечения ввиду наличия грануляционного барьера отграничивающего зону нагноения и снижающего интенсивность резорбции и тяжесть гнойной интоксикации. Также наличие единой полости с капсулой предоставляет широкие возможности для применения различных технологий дренирования [34].

Возможности диагностики ранних признаков инфицированности панкреонекроза

Приступая к обсуждению различных аспектов диагностических методов ИП в литературе, следует обратить внимание на ряд важных моментов в плане выбора терминологических понятий применительно к признакам заболевания. Опубликованные сведения, посвященные признакам ИП, отличаются разнообразием терминов: «прямые», «абсолютные», «достоверные», «стандартные», «косвенные», «дополнительные» и др. Подобные описания признака болезни представляются не вполне обоснованными и во многих случаях неточно соответствуют смысловому значению слова, однако несмотря на некоторую неопределенность, они прочно вошли в медицинскую практику и широко используются в литературе. Определения, что такое «ранний признак» заболевания – нет. Имеются понятия «ранняя», «своевременная», «дифференциальная» диагностика, но эти термины не отражают сущность определяемых ранних признаков заболевания. В этой связи возникла необходимость использования термина «ранний признак» в диагностике ИП и дать ему определение. Под ранним признаком ИП понимаем патогенетически обоснованный показатель, свидетельствующий о наступлении момента инфицированности зон некроза тканей ПЖ и ЗК в ходе текущего деструктивного процесса при ОП и позволяющий своевременно и достоверно устанавливать диагноз заболевания.

Анализ литературы свидетельствует о том, что клинический симптомокомплекс деструктивного панкреатита сложен и разнообразен, сугубо специфических признаков, присущих только ИП, нет [7, 36]. Показатели общего и биохимического анализов крови не имеют достоверной корреляционной связи ни со степенью распространенности панкреонекроза, ни с фактом его инфицирования [33, 37, 38]. Чувствительность и специфичность критериев синдрома системной воспалительной реакции не превышает 60% [39]. Поэтому своевременная диагностика инфицированного панкреонекроза по традиционным клинко-лабораторным данным в ряде клинических ситуаций затруднена [4].

Наиболее часто в клинической практике с целью определения локализации и распространённости воспалительного процесса при панкреатите применяются ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ). Признаки инфицирования девитализированных тканей ПЖ и ЗК по данным ультразвукового исследования представлены в таблице 1.

Среди КТ-показателей инфицирования панкреонекроза в литературе указываются такие признаки, как увеличение числа и размеров жидкостных образований, появление секвестров и/или наличие пузырьков газа [4, 5, 27, 42]. Тем не менее перечисленные выше критерии по данным УЗИ и КТ не являются абсолютными признаками инфицирования, так как они могут наблюдаться при стерильном панкреонекрозе (СП) и только у 20-55% пациентов с панкреатическими абсцессами, а ещё реже при наличии инфицированного панкреатогенного инфильтрата. Кроме того, УЗИ мало информативно у пациентов на фоне параза кишечника [1, 43]. К тому же указанные признаки проявляются при наличии уже развившихся гнойных осложнений, что снижает значимость метода для проведения своевременной диагностики инфицирования.

Согласно опубликованным исследованиям, эффективность УЗИ в диагностике гнойных осложнений ОП составляет 17,1-25,4%, КТ - 45,3% [1, 14].

В качестве более раннего и точного способа дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза многими авторами выделяется тонкоигольная пункция (ТП) жидкостных образований под УЗ или КТ контролем с последующими микроскопией и бактериологическим исследованием полученного материала [1, 44]. Чувствительность методов выявления ИП составляет 91-96%, специфичность 72-88% [14, 20, 44]. Признаком инфицирования по данным микроскопии считается содержание в пунктате 30-40 и выше лейкоцитов в поле зрения, нейтрофилов больше 50%. Важной особенностью ТП является возможность проведения бактериологического исследования пунктата, что позволяет обнаружить не только факт инфицирования, но и чувствительность флоры к антибактериальным препаратам. Вместе с тем, получить необходимые результаты баканализа на практике можно не ранее 5-7-го дня после пункционной биопсии, что не отвечает требованиям экстренной ситуации [30]. Инвазивность процедуры и соответственно риск экзогенного инфицирования, а также отсутствие жидкостного компонента в очаге деструкции, наличие на трассе пункции органов желудочно-кишечного тракта, мочевыводящей системы, сосудистых образований, выраженных нарушений свёртывающей системы крови ограничивают применение тонкоигольной

Таблица 1 – Признаки различных форм ИП по данным УЗ – исследования

Форма ИП	Сонографические признаки
Инфицированный панкреонекроз	Появление в структуре панкреатического инфильтрата большого количества мелких эконегативных неправильно расположенных структур с нечеткими контурами, имеющих тенденцию к слиянию [38].
Абсцесс	Наличие неправильной формы, эконегативного, жидкостьсодержащего очага с экзогенной взвесью, дающего эффект дистального псевдоусиления [38, 40]. Неоднородность внутренней структуры, с единичными равномерно или беспорядочно рассеянными мелкими экопозитивными включениями [38].
Инфицированная псевдокиста	Наличие тонкостенного, округлого, анэхогенного образования в проекции сальниковой сумки либо поджелудочной железы, оттесняющего соседние органы [41]. Обнаружение в просвете кисты фрагментов с повышенным акустическим сигналом – сгустков фибрина, плотных включений в виде хлопьев; при наличии густого гноя - тотальное повышение эхогенности содержимого [38, 42].
Флегмона	Наличие размытых, с нечеткими контурами образований, которые имеют различные размеры и локализуются по боковым фланкам. Чередование гипо- и анэхогенных зон (жидкость) с гиперэхогенными компонентами (секвестры) [41]. При тотальном гнойном расплавлении – наличие бесформенной объемной структуры с неоднородным содержимым [40].

пункции при деструктивном панкреатите [1, 2, 11].

Для оценки степени выраженности некротического процесса при деструктивном панкреатите применяется биохимический маркер С-реактивный белок (СРБ), однако его возможности в диагностике инфицирования панкреонекроза в литературе имеют разноплановые суждения. По данным В.С. Савельева, при распространенном инфицированном панкреонекрозе концентрация СРБ достоверно выше (200 мг/л), чем при стерильной абдоминальной деструкции [33]. С.В. Михайлюсов и соавт. отмечают, что повышение СРБ в сыворотке крови более 96 мг/мл на 2-й неделе от начала заболевания можно считать одним из ранних диагностических маркеров ИП [30]. При этих значениях СРБ тест обладает следующими характеристиками: чувствительность – 53,3%, специфичность – 80% [2]. Вместе с тем, многие авторы высказывают мнение, что определение СРБ для диагностики ИП имеет существенные недостатки: длительная индукция роста концентрации СРБ от начала заболевания; повышенное содержание СРБ в течение нескольких дней после устранения инфекционного очага; концентрация СРБ не отражает степень тяжести инфекционного процесса и может диспропорционально увеличиваться при «малых» инфекциях [2, 20].

В течение последних десятилетий одним из самых высокочувствительных и специфичных методов диагностики ИП признаётся определение в плазме крови уровня прокальцитонина (ПКТ) [1, 43, 44, 45]. Признаком инфицирования панкреонекроза считается концентрация ПКТ более 1,8 нг/мл, обнаруживаемая в течение двух дней подряд. Чувствительность метода по данным различных исследований варьирует от 84,7% до 95%, специфичность от 86,7% до 94% [20, 45, 46].

Есть предположение, что повышение концентрации ПКТ в плазме крови при ИП вызвано влиянием эндотоксина преимущественно грамотрицательных бактерий и цитокинов, которые ингибируют протеолитический процесс образования кальцитонина из прокальцитонина и избыток последнего высвобождается в кровь [1, 43]. Возможными источниками продукции ПКТ при этом могут быть мононуклеарные лейкоциты, нейроэндокринные клетки щитовидной железы, легких и кишечника [1, 46].

Для определения концентрации прокальцитонина в плазме или сыворотке крови используются количественный иммунолюминиметрический (LUMItest PCT, B•R•A•H•M•S Diagnostica GmbH, Berlin, Germany) и полуколичественный иммунохроматографический (B•R•A•H•M•S PCT-Q) методы [20, 47, 48]. В основе LUMItest PCT лежит реакция двух высокоспецифичных моноклональных антител с двумя позициями молекулы прокальцитонина (кальцитонином и катакальцином). Для проведения исследования необходимо 20 мкл. плазмы, тест выполняется в течение 2 часов и может применяться для экспресс диагностики [48]. При полуколичественном определении используются мышинные моноклональные антитела к катакальцину, конъюгированные с коллоидным золотом (трейсер) и поликлональные бараньи антикальцитониновые антитела (твердая фаза). Необходимо 200 мкл. сыворотки или плазмы крови, которую помещают в лунку полоски (стрипа). Антитела к катакальцину связываются с прокальцитонином, образуя комплекс антиген - антителтрейсер. Сравнение окраски опытной полоски с референтным рядом эталонных полос позволяет установить приблизительную концентрацию прокальцитонина (в пределах <0,5 нг/мл; от 0,5 до 2 нг/мл; от 2 до 10 нг/мл; >10 нг/мл [46].

По мнению некоторых авторов, прокальцитониновый тест не только не уступает в точности методу диагностических пункций, но отличается скоростью, малой инвазивностью, безопасностью, простотой в выполнении [45, 46].

Вместе с тем, повышение концентрации ПКТ может иметь и неинфекционный генез, например, на фоне тяжелой травмы, обширных хирургических вмешательств, кардиогенного шока, ожогов, теплового удара, в условиях искусственного кровообращения [20]. В.П. Сагановым и соавт. выявлено отсутствие существенной разницы концентрации ПКТ у пациентов с распространенным стерильным и инфицированным панкреонекрозом [49]. В.С. Савельев отмечает, что при локализованных инфекциях и инфекциях без системных проявлений концентрация прокальцитонина увеличивается незначительно, поэтому прокальцитонин не является маркером инфекции как таковой, а отражает степень ее генерализации. Ввиду этого, использование прокальцитонина

не заменяет, а дополняет комплекс клинико-лабораторных данных и его использование наиболее оправданно в сложных клинических ситуациях, когда исчерпаны другие диагностические возможности [20, 43].

Неотъемлемым компонентом системного подхода в лечении пациентов с деструктивным панкреатитом стало использование различных многофакторных интегральных шкал: APACHE II-III, SAPS, SOFA, Ranson, MODS, ODIN, MPM и MPMII, LODS, TRIOS и др. Применение указанных шкал, основанных на комплексном анализе ряда стандартных и дополнительных клинико-лабораторных показателей, позволяет провести оценку степени тяжести состояния пациентов и прогнозирование течения заболевания [50]. Однако в диагностике инфицированного панкреонекроза использование шкал ограничено [1, 2].

В этой связи, рядом авторов была предпринята попытка совершенствования методологии используемой в интегральных шкалах, с заменой рутинного подсчёта баллов на компьютерное нейросетевое моделирование [2, 51, 52]. Для диагностики гнойных осложнений при остром панкреатите О.Г. Жариковым и соавт. предложена искусственная нейронная сеть (ИНС), включающая в качестве входных параметров 14 клинических, лабораторных и инструментальных показателей: сутки с момента заболевания, повторность госпитализации, ранние операции, ИМТ, температура тела, частота дыхания, пульс, вздутие живота, наличие инфильтрата (жидкостных скоплений), СОЭ, лейкоциты крови, число палочкоядерных форм лейкоцитов, глюкоза, мочевины. Авторы отмечают, что разработанная ИНС обладает 94,5%-ной чувствительностью и специфичностью в выявлении развившихся гнойных осложнений при ОП, позволяя определить тактику дальнейшего лечения пациентов с расширением показаний для подтверждающего диагноз инвазивного теста - тонкоигольной аспирационной биопсии ткани ПЖ и/или ЗК [51].

В качестве метода ранней диагностики Ю.С. Винником и соавт. предложено определение максимальной интенсивности люминол-зависимой железоиндуцированной хемиллюминесценции (J_{max}) и светосуммы (S) плазмы крови. Признаком инфицирования тканей ПЖ и ЗК является значение J_{max} меньше 30 мВ, а коэффициента K , рассчитанного как отноше-

ние J_{max}/S , меньше 0,056 у.е. [53]. Диагностическая чувствительность и специфичность метода по данным авторов составляет 94,4% и 92,6% соответственно. Среди преимуществ отмечаются простота, связанная с доступностью реактивов, и экспрессность способа, что дает возможность диагностировать инфицированный панкреонекроз в ранние сроки [53, 54]. Однако данный метод диагностики не имеет широкого применения в клинической практике.

В последние годы существенное развитие получило научное направление, связанное с изучением функционального состояния эндотелия при различных заболеваниях. Рядом экспериментальных исследований доказана эффективность применения показателей эндотелиальной дисфункции (ЭД) для определения степени тяжести состояния пациентов, прогнозирования и диагностики различных патологических процессов [55, 56]. Вместе с тем, вопросы оценки диагностической значимости показателей выраженности ЭД при ОП пока еще не нашли отражение в литературе, за исключением работы А.С. Семеновой с соавт. [57], где в качестве одного из трех клинико-лабораторных критериев, характеризующих течение системной воспалительной реакции при панкреатите, использовалось количество циркулирующих эндотелиальных клеток в крови.

Сравнительный анализ преимуществ и недостатков различных методов диагностики ИП, представленных в литературе, показал, что в настоящее время существует ряд нерешённых вопросов, связанных с выявлением ранних признаков инфицирования панкреонекроза.

Заключение

Таким образом, актуальной проблемой остаётся задача своевременной диагностики инфицированных форм панкреонекроза. Существующие критерии и маркеры инфицированности панкреонекроза являются неоднозначными, а возможности диагностики ранних признаков заболевания ограничены.

Перспективное направление в совершенствовании качества диагностики ИП имеют исследования, базирующиеся на изучении и оценке новых, ещё не использованных ранних звеньев патогенеза заболевания.

Одним из наиболее ранних механизмов патогенеза многих хирургических заболева-

ний, в том числе острого панкреатита, является эндотелиальная дисфункция. Исследование нарушений функционального состояния эндотелия при ОП позволит разработать новые методы диагностики ранних признаков инфицированности панкреонекроза для профилактики его гнойных осложнений.

Литература

1. Диагностика и лечение острого панкреатита / А. С. Ермолов [и др.]. – Москва : Видар-М, 2013. – 384 с.
2. Литвин, А. А. Инфицированный панкреонекроз / А. А. Литвин. – Москва : Интеграция, 2011. – 240 с.
3. Литвин, А. А. Современные тенденции в хирургическом лечении острого некротизирующего панкреатита, инфицированного панкреонекроза / А. А. Литвин, В. М. Хоха, В. Н. Лурье // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 5. – С. 138-146.
4. Инфицированный панкреонекроз / В. С. Савельев [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2003. – Т. 1, № 2. – С. 34-39.
5. International Practices in Pancreatic Surgery / R. Mantke [et al.]. – Heidelberg : Springer, 2013. – 206 p.
6. Здравоохранение в Республике Беларусь : офиц. стат. сб. за 2012 г. – Минск : ГУ РНМБ, 2013. – 284 с.
7. Деллинджер, Э. П. Инфекционные осложнения панкреатита / Э. П. Деллинджер // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 108-118.
8. Forsmark, C. E. Pancreatitis and its complications / C. E. Forsmark. – New Jersey : Humana Press Inc, 2005. – 349 p.
9. Галимзянов, Ф. В. Первичная диагностика инфицированного панкреонекроза / Ф. В. Галимзянов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2006. – № 6. – С. 8-10.
10. Проблемы диагностики и лечения различных форм острого панкреатита (обзор литературы) / В. П. Саганов [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – № 4, ч. 2. – С. 331-335.
11. Острый панкреатит : рук. для врачей / под ред. Э. В. Недашковского. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272 с.
12. Diebel, L. N. Splachnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome / L. N. Diebel, S. A. Dulchavsky, W. J. Brown // J. Trauma. – 1997 Nov. – Vol. 43, N 5. – P. 852-855.
13. Иммуноterapia в комплексном лечении некротизирующего панкреатита, осложненного перитонитом / А. Я. Коровин [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 4. – С. 124-127.
14. Паскарь, С. В. Эффективность методов ранней диагностики и оптимизация лечебной тактики при остром деструктивном панкреатите / С. В. Паскарь, И. Д. Косачев, С. А. Варзин // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11, Медицина. – 2010. – № 1. – С. 83-91.
15. Фирсова, В. Г. Острый панкреатит: современные аспекты патогенеза и классификации / В. Г. Фирсова, В. В. Паршиков, В. П. Градусов // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 2. – С. 127-134.
16. Лобанов, С. Л. Современные подходы к лечению острого панкреатита / С. Л. Лобанов, А. В. Степанов, Л. С. Лобанов. – Чита : ИИЦ ЧГМА, 2008. – 160 с.
17. Деструктивный панкреатит. Доказательные методы диагностики и лечения : метод. рек. / под ред. В. С. Савельева. – М. : РАСХИ, 2009. – 12 с.
18. Некротическое поражение толстой кишки в условиях инфицированного панкреонекроза: этиология, патогенез, микробный пейзаж, лечение / М. В. Садах [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – № 4, ч. 2. – С. 162-168.
19. Wyncoll, D. L. The management of severe acute necrotizing pancreatitis: an evidence-based review of the literature / D. L. Wyncoll // Intensive Care Med. – 1999 Feb. – Vol. 25, N 2. – P. 146-156.
20. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия : практ. рук. / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – М. : Литтерра, 2006. – 168 с.
21. Pathogenesis and prevention of early pancreatic infection in experimental acute necrotizing pancreatitis / T. Foitzik [et al.] // Annals of Surgery. – 1995 Aug. – Vol. 222, N 2. – P. 179-185.
22. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon / S. Fritz [et al.] // The American Journal of Surgery. – 2010 Jul. – Vol. 200, N 1. – P. 111-117.
23. Interdigestive small bowel motility and duodenal bacterial overgrowth in experimental acute pancreatitis / I. D. Van Felius [et al.] // Neurogastroenterology and Motility. – 2003 Jun. – Vol. 15, N 3. – P. 267-276.
24. Timing and impact of infections in acute pancreatitis / M. G. Besselink [et al.] // British Journal of Surgery. – 2009 Mar. – Vol. 96, N 3. – P. 267-273.

25. Воробей, А. В. Международная классификация острого панкреатита (Атланта, 1992) – современные тенденции в пересмотре / А. В. Воробей, А. А. Литвин, В. М. Хоха // *Новости хирургии*. – 2010. – Т. 18, № 1. – С. 149-160.
26. Early surgical debridement of symptomatic necrosis is beneficial irrespective of infection / D. W. Rattner [et al.] // *Amer. J. Surg.* – 1992 Jan. – Vol. 163, N 1. – P. 105-109.
27. Абдульянов, А. В. Диагностика и хирургическое лечение больных деструктивным панкреатитом / А. В. Абдульянов, А. З. Фаррахов, М. А. Бородин // *Практическая медицина*. – 2010. – Т. 47, № 8. – С. 30-37.
28. Галимзянов, Ф. В. Инфицированный панкреатогенный инфильтрат, панкреатогенный абсцесс и панкреатогенная флегмона, диагностика и лечение / Ф. В. Галимзянов, М. И. Прудков, О. П. Шаповалова // *Вестник уральской медицинской академической науки*. – 2011. – № 4. – С. 34-37.
29. Резолюция XVI Международного конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ, Екатеринбург, Россия, 16-18 сентября 2009 г. Инфицированный панкреонекроз - диагностика, хирургическая тактика // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 112-115.
30. Лабораторная диагностика инфицированного панкреонекроза / С. В. Михайлузов [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2010. – № 11. – С. 3-7.
31. Bradley, E. L. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on acute pancreatitis. Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992 / E. L. Bradley // *Arch. Surg.* – 1993 May. – Vol. 128, N 5. – P. 586-590.
32. Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P. A. Banks [et al.] // *Gut*. – 2013 Jan. – Vol. 62, N 1. – P. 102-111.
33. Диагностическая и лечебная тактика при стерильном и инфицированном панкреонекрозе / В. С. Савельев [и др.] // *Российский медицинский журнал*. – 2006. – № 5. – С. 9-14.
34. Прудков, М. И. Эволюция инфицированного панкреонекроза, топическая диагностика и лечение осложнений / М. И. Прудков, Ф. В. Галимзянов // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 42-49.
35. Bassi, C. Treatment of infected pancreatic necrosis without surgery / C. Bassi, S. Corra, P. Pederzoli // *International Journal of Pancreatology*. – 1992 Jun. – Vol. 11, N 3. – P. 209-211.
36. Клиническая картина стерильного и инфицированного панкреонекроза / В. П. Саганов [и др.] // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. – 2011. – № 4, ч. 2. – С. 152-155.
37. Роль лабораторных методов исследования в диагностике различных форм стерильного панкреонекроза / В. П. Саганов [и др.] // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. – 2011. – № 4, ч. 2. – С. 155-159.
38. Мамошин, А. В. Комплексное использование ультразвуковой томографии в диагностике острого деструктивного панкреатита / А. В. Мамошин, А. В. Борсуков // *Эндоскопическая хирургия*. – 2006. – № 3. – С. 13-20.
39. Lankisch, P. G. No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis / P. G. Lankisch, D. Pfichthofer, D. Lehnick // *Pancreas*. – 2000 Apr. – Vol. 20, N 3. – P. 319-322.
40. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Т. 1 / Ю. А. Брюховецкий [и др.]; ред. В. В. Митьков. – М.: Видар, 1996. – С. 166.
41. Бойко, В. В. Диагностика и хирургическое лечение инфицированного панкреонекроза / В. В. Бойко, Ю. В. Иванова, Е. В. Мушенко // *Здоров'я України*. – 2012. – № 4. – С. 26-29.
42. Павликова, Е. Ю. Диагностика панкреонекроза и его послеоперационных осложнений. Литературный обзор [Электронный ресурс] / Е. Ю. Павликова // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Министерства здравоохранения РФ*. – 2010. – Т. 1, № 10. – Режим доступа: http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v10/papers/pavl_v10.htm. – Дата доступа: 10.07.2014.
43. Чернов, В. Н. Значение прокальцитонинового теста при выборе тактики лечения больных с острым деструктивным панкреатитом / В. Н. Чернов, А. З. Алибеков, Б. М. Белик // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2012. – Т. 5, № 4. – С. 670-672.
44. The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis / B. Rau [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2000 Mar. – Vol. 26, N 2. – P. 159-164.
45. Роль прокальцитонинового теста в диагностике и оценке тяжести инфицированных форм панкреонекроза / В. С. Савельев [и др.] // *Анналы хирургии*. – 2001. – № 4. – С. 44-49.
46. Использование прокальцитонинового теста для диагностики инфицированного панкреонекроза / Л. А. Мауда Шади [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2007. – № 4. – С. 30-34.
47. Meisner, M. PCT, Procalcitonin - a new, innovative infection parameter / M. Meisner. – Berlin : Brahms Diagnostica, 1996. – P. 3-47.
48. Meisner, M. Procalcitonin (PCT). A new, innovative infection parameter. *Biochemical and*

- clinical aspects / M. Meisner. – Stuttgart ; New York : Georg Thieme Verlag, 2000. – P. 162-175.
49. Роль прокальцитонина в дифференциальной диагностике стерильного и инфицированного панкреонекроза и оценке степени тяжести состояния больных со стерильным панкреонекрозом / В. П. Саганов [и др.] // Вестник Бурятского государственного университета. – 2010. – № 12. – С. 240-246.
50. Фомин, А. В. Оценка тяжести состояния больных острым панкреатитом (обзор литературы) / А. В. Фомин, А. В. Гидранович // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 41-50.
51. Жариков, О. Г. Прогнозирование гнойно-септических осложнений тяжелого острого панкреатита / О. Г. Жариков // Новости хирургии. – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 117-125.
52. Use of an artificial neural network to predict length of stay in acute pancreatitis / W. E. Pofahl [et al.] // Am. Surg. – 1998 Sep. – Vol. 64, N 9. – P. 868-872.
53. Пат. № 2319150 Российская Федерация, МПК G 01 N 33/52. Способ диагностики инфицированного панкреонекроза / О. В. Теплякова [и др.] ; заявитель и патентообладатель Красноярская гос. мед. академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – № 2006137620/15 ; заявл. 24.10.06 ; опубл. 10.03.08, Бюл. № 7 (III ч.). – 7 с.
54. Значение метода индуцированной хемилюминесценции в диагностике инфицированного панкреонекроза / Ю. С. Винник [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2007. – Т. 42, № 1. – С. 17-19.
55. Структурные и функциональные изменения эндотелия при экспериментальном венозном тромбозе / С. А. Сушков [и др.] // Клінічна флебологія. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 126-135.
56. Колбасова, Е. А. Исследование циркулирующих эндотелиальных клеток у пациенток с хирургической и естественной менопаузой / Е. А. Колбасова, Н. И. Киселева, Л. В. Тихонова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2013. – № 1. – С. 8-13.
57. Семенова, А. С. Возможности улучшения результатов лечения пациентов с абдоминальным сепсисом на основе патогенетических принципов / А. С. Семенова, В. В. Моррисон, В. Н. Долишний // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 7. – С. 23-25.

Поступила 17.07.2014 г.

Принята в печать 05.08.2014 г.

Сведения об авторах:

Овсяник Д.М. – аспирант кафедры факультетской хирургии УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»;

Фомин А.В. – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет», кафедра факультетской хирургии. E-mail: ovsyanic.dmitriy@yandex.ru – Овсяник Дмитрий Мечиславович.