

«ФАТАЛЬНЫЙ ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ» – СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ОБЪЕКТИВНЫЕ КРИТЕРИИ ТАКОГО ДИАГНОЗА?

Кафедра хирургических болезней № 1 им. проф. В. А. Опделя

*ГОУВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова»,
Россия, 191042, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47, павильон № 13, тел. +7 (812) 543-94-20*

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 71 пациента, страдающего тяжелым панкреатитом. В итоге были выявлены факторы, ограничивающие возможности консервативного лечения, ассоциированные с плохим прогнозом заболевания. Ими оказались панкреатит-специфичные органые нарушения, распространенный некроз поджелудочной железы и инфицирование. Перечисленные параметры были включены в предлагаемую модель прогнозирования фатального течения панкреатита, имеющую высокую диагностическую точность – 88,3%.

Ключевые слова: деструктивный панкреатит, органная недостаточность, летальность.

**E. G. TOPUZOV, S. I. GALEEV, M. A. RUBTSOV, M. E. TOPUZOV,
J. V. KOLOSOVSKY**

«FATAL ACUTE PANCREATITIS» – IS IT EXISTS?

Department of surgical diseases chirurgii № 1 n. prof. V. A. Oppelya

*VPO «Saint-Petersburg state medical academy I. I. Mechnikov»,
Russia, 191042, Sankt-Peterburg, Piskarevskii pr., 47, pavilion № 13, tel. +7 (812) 543-94-20*

Clinical course of 71 patients with severe pancreatitis were analyzed. We determined factors that limit conservative treatment and associated with bad prognosis for life. There were following: early pancreatitis-specific organ dysfunction, extended pancreatic necrosis and infection. All above-mentioned variables were included in novel outcome prediction model which diagnostic accuracy amounted to 88,3%.

Key words: destructive pancreatitis, organ insufficient sequence, mortality.

Введение

Смертность в группе пациентов, страдающих тяжелым панкреатитом, высока. Сведения о летальности, сообщаемые лечебными учреждениями, значительно разнятся: от 16% до 80%. Последнее связано как с неоднородностью этой популяции больных, так и с отсутствием четких критериев стратификации тяжести заболевания и риска его неблагоприятного исхода внутри группы [1, 6, 9, 10]. К сожалению, используемые классификации острого панкреатита (Волгоград, 2002, Атланта, 1992) не учитывают в полной мере степени системных нарушений, развивающихся у больных деструктивным панкреатитом [2, 4, 5]. В то же время очевиден факт существования пациентов, имеющих серьезные системные расстройства уже на момент поступления в хирургический стационар. Течение заболевания у них, как правило, сопровождается прогрессивным ухудшением состояния, несмотря на проведение интенсивной терапии в должном объеме. Общепринятых прогностических критериев крайне неблагоприятного течения деструктивного панкреатита не существует. В качестве определяющих тяжелое состояние больного факторов одни авторы приводят распространенный объем деструкции поджелудочной железы, другие – выраженный иммунный коллапс, третьи предпочитают пользоваться критериями общепринятых классификаций [3, 7, 8].

Целью нашего исследования явился поиск факторов, определяющих неблагоприятное (фатальное) течение заболевания.

Материалы и методы

Нами был проведен ретроспективный анализ клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований у 71 пациента, страдающего деструктивным панкреатитом. В исследование включали только тех, кто имел ранние осложнения болезни – панкреонекроз (стерильный и инфицированный), панкреатит с острыми скоплениями жидкости. Для описания местных и системных осложнений воспалительного процесса в поджелудочной железе пользовались критериями консенсуса «Атланта-1992», многопараметрическими балльными шкалами APACHE II, MODS. Данные, получаемые из историй болезни, вносились в формализованные карты, включающие 273 параметра, после обрабатывались с помощью пакета прикладных статистических программ «STATISTICA 5.5». Для параметров, ассоциированных с летальным исходом, предлагали пороговые значения, оценивали их диагностическую значимость.

Результаты и обсуждение

Умерло 23 пациента, таким образом, общая летальность в группе оказалась равной 32,4%. Из множества клинических признаков (получаемых в течение первых суток госпитализации) с неблагоприятным исходом имели связь лишь частота дыхательных движений (выжившие – $21,1 \pm 6,2$, умершие – $24,5 \pm 7,2$, $p < 0,05$) и диурез (олигурия была у 19 впоследствии выживших больных (40,4%) против 18 умерших (78,3%), $p < 0,01$).

Были проанализированы и различные лабораторные показатели, включая такие, как количество лейкоцитов, количество лимфоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации, гематокрит, сывороточная амилаза, С-реактивный белок. Ни один из них не имел связи с летальным исходом. Отдельно была оценена прогностическая значимость специфических лабораторных показателей (трипсиногена и прокальцитонина). Тест на трипсиноген-2 с порогом идентификации маркера в 2000 мкг/л оказался положительным у 27 выживших (87,1%) и у 9 (69,2%) умерших больных ($p = 0,33$); при пороге в 4000 мкг/л – у 13 выживших (43,3%) и 3 умерших (27,3%) ($p = 0,58$). Статистически достоверных различий в баллах, отражающих концентрацию прокальцитонина, между группами «выжившие», «умершие» также получено не было: средние значения для них составили $1,8 \pm 0,95$ (медиана – 2, интерквартильный размах – 1–2) и $2,1 \pm 1,1$ (медиана – 2, интерквартильный размах – 1–4) соответственно.

Информативность основных интегральных систем в прогнозировании летального исхода у больного с деструктивным панкреатитом приведена в таблице 1.

С целью обнаружения группы пациентов, имеющих высокий риск летального исхода, для вышеупомянутых шкал были установлены балльные пороговые значения (APACHE II ≥ 10 ; MODS ≥ 2 ; более 1 системного ослож-

нения согласно критериям, принятым в Атланте). Они позволяли оценить пригодность многопараметрических систем для раннего выявления панкреатита с неблагоприятным в отношении жизни больного течением. Проведенный анализ показал: диагностическая точность каждой из балльных систем при учете упомянутых пороговых значений в прогнозировании летального исхода при остром панкреатите невелика. Для APACHE II, MODS, критериев системных осложнений Атланты последняя составила 65,7%; 60,9%; 69% соответственно (причем ни одна из шкал не дала специфичности, превышающей 80%). Ориентированная на оценку органических расстройств исключительно при панкреатите Международная классификация 1992 г. оказалась более информативной, нежели универсальные многопараметрические системы APACHE II и MODS. Этот факт заставил обратиться к отдельной характеристике органических нарушений у больных с тяжелым панкреатитом, частоту которых, в отдельности, согласно классификации «Атланта-1992», демонстрирует таблица 2.

Данные, приведенные в таблице, свидетельствуют о том, что с неблагоприятным исходом заболевания, как правило, ассоциированы циркуляторный шок, легочная и почечная дисфункции. Чаше других системных осложнений у больных тяжелым панкреатитом встречаются метаболические нарушения, надежным маркером

Таблица 1

Оценка выраженности исходной органной дисфункции при остром панкреатите с помощью систем «Атланта-1992», APACHE II и MODS

«Атланта 1992»*		APACHE II		MODS	
Выжившие	Умершие	Выжившие	Умершие	Выжившие	Умершие
$0,6 \pm 0,9$	$1,7 \pm 1,1$	$10,6 \pm 6,4$	$18,6 \pm 7,3$	$2,2 \pm 1,8$	$4,5 \pm 2,6$
0 (0–1)	2 (1–3)	9 (6–13,5)	18 (12–24)	2 (1–3)	4,5 (2–7)
$p < 0,01$		$p < 0,01$		$p < 0,025$	

Примечание: первое значение в колонке представлено средним со стандартным отклонением, второе – медианой и интерквартильным размахом (в скобках).

* – +1 балл для каждой вовлеченной системы органов.

Таблица 2

Характер и частота органной дисфункции у пациентов с острым панкреатитом согласно критериям системных осложнений, рекомендованным Международным консенсусом 1992 г.

Градации системных осложнений	Пациенты с тяжелым панкреатитом, n (%)	Выжившие, n (%)	Умершие, n (%)	p
Шок	10 (14,1%)	3 (6,3%)	7 (30,4%)	$< 0,05$
Легочная недостаточность	10 (14,1%)	2 (4,2%)	8 (34,8%)	$< 0,01$
Почечная недостаточность	18 (25,4%)	8 (16,6%)	10 (43,5%)	$< 0,05$
Желудочно-кишечное кровотечение	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Тяжелые метаболические нарушения	21 (29,6%)	11 (22,9%)	10 (43,5%)	0,13
ДВС*	7 (9,9%)	3 (6,3%)	4 (17,4%)	0,29

Примечание: * – ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, определяемый критериями «Атланты» как тромбоцитопения ($\leq 100,000/\text{мм}^3$), и/или снижение фибриногена ($< 1,0 \text{ г/л}$), и/или появление продуктов деградации фибрина ($> 80 \text{ мкмоль/л}$).

которых консенсус панкреатологов в Атланте обозначил выраженную гипокальциемию: менее 1,87 ммоль/л. Снижение сывороточного кальция при поступлении в стационар наблюдали у 29,6% больных с тяжелым панкреатитом, однако различий в концентрациях этого иона среди групп «выжившие», «умершие» установлено не было. Нарушения в системе гемостаза имели место лишь у 9,9% больных. Ни у одного пациента на момент госпитализации не было признаков острого гастроудоденального кровотечения.

Информация касательно частоты поражения различных систем органов согласно универсальной шкале MODS обобщена в таблице 3.

Из таблицы 3 следует, что наличие у пациента сердечно-сосудистой и/или легочной дисфункции любой степени при поступлении в стационар ассоциировано с неблагоприятным исходом заболевания. Того же нельзя сказать о других видах системных расстройств. Так, лабораторные признаки поражения печени имелись почти у половины больных с тяжелым панкреатитом, почек – у 71%, однако сам факт нарушений в работе этих органов не являлся предвестником летального исхода ($p = 0,9$ и $p = 0,1$ соответственно). Дисфункции же в гемостазе и центральной нервной системе и встретились редко, и не были непосредственно связаны со смертельным финалом больного, страдающего острым панкреатитом. Это заключение справедливо лишь для случая, учи-

тывающего исключительно наличие или отсутствие нарушений функций органов, чего для оценки их связи с летальностью при условии использования системы Marshall недостаточно. Ведь в отличие от шкалы системных нарушений, используемой Международным консенсусом 1992 г., система Marshall позволяет стратифицировать каждую из органных дисфункций в соответствии с ее тяжестью. Статистический анализ, проведенный с учетом балльной оценки тяжести заболевания по отдельно взятым системам органов, показал, что мощной предиктивной значимостью ($p < 0,001$) в отношении летальности обладают только дисфункции легких, почек и сердечно-сосудистой системы. Таким образом, и раздел системных осложнений Международной классификации 1992 г., и шкала Marshall указывают на связь с летальным исходом именно трех этих дисфункций, которые целесообразно считать специфичными для острого панкреатита. С помощью критериев органных нарушений шкалы Marshall были определены предиктивные в отношении летального исхода пороговые значения для панкреатит-специфичных системных дисфункций: дыхательной – $PO_2 / FiO_2 < 250$; почечной – концентрация креатинина в сыворотке > 150 мкмоль/л; сердечно-сосудистой – модифицированная частота сердечных сокращений ≥ 10 , изолированная диагностическая ценность которых составила 73,9%; 72,5%; 76,8% соответственно.

Таблица 3

Характер и частота органной дисфункции у пациентов с острым панкреатитом согласно шкале MODS

Градации органной дисфункции (1 балл и более по шкале MODS)	Пациенты с тяжелым панкреатитом n (%)	Выжившие, n (%)	Умершие, n (%)	p
Сердечно-сосудистая	8 (11,6%)	1 (2,1%)	7 (31,8%)	$< 0,01$
Легочная	24 (34,8%)	11 (23,4%)	13 (59,1%)	$< 0,01$
Почечная	49 (71%)	30 (63,8%)	19 (86,4%)	0,1
Печеночная	33 (47,8%)	22 (46,8%)	11 (50%)	0,9
Гемостаза	12 (17,4%)	7 (14,9%)	5 (22,7%)	0,6
ЦНС*	19 (27,5%)	10 (21,3%)	9 (40,9%)	0,2

Примечание: * – ЦНС – дисфункция центральной нервной системы, оцениваемая с помощью шкалы Глазго.

Таблица 4

Данные КТ у выживших и умерших пациентов с тяжелым панкреатитом

	Выжившие (n = 37)	Умершие (n = 19)	p
Изменения в поджелудочной железе и перипанкреатических тканях (баллы*)	2,7±0,8 3 (2–3)	3,2±0,8 3 (2–4)	0,05
Площадь некроза поджелудочной железы (баллы*)	2,5±2,0 2 (0–4)	4,6±1,3 4 (4–6)	$< 0,001$
Сумма баллов (интегральная оценка КТ-изменений) (баллы*)	5,2±2,4 4 (4–7)	7,8±1,9 8 (6–10)	$< 0,001$
Распространенный некроз (количество пациентов)	4 (10,8%)	8 (42,1%)	$< 0,05$

Примечание: * – согласно оценке КТ изменений при остром панкреатите по E. Balthazar.

Прогнозирование летального исхода у больного с тяжелым панкреатитом: диагностические возможности учета двух и более факторов риска

Факторы, ассоциированные с летальным исходом		Диагностическая значимость учета двух и более факторов риска	
PO ₂ / FiO ₂	< 250	Чувствительность	93,3%
Креатинин сыворотки (мкмоль/л)	> 150	Специфичность	84,2%
Модифицированная ЧСС	≥ 10	Прогностическая значимость положительного результата	82,4%
Инфицирование очагов деструкции	По данным ТА, КТ, РСТ-Q	Прогностическая значимость отрицательного результата	94,1%
Распространенный панкреонекроз	По данным КТ > 50% железы	Диагностическая точность	88,3%

Примечание: ТА – тонкоигольная аспирация жидкостных скоплений с бактериологическим исследованием; КТ – компьютерная томография; РСТ-Q – полуколичественный тест на прокальцитонин сыворотки.

Количество пациентов, имеющих значимые для диагностики тяжелого панкреатита ультразвуковые признаки, в группах «выжившие», «умершие» существенно не различалось. Так, оментобурсит регистрировали у 14 (37,8%) человек с последующим благоприятным исходом против 8 (42,1%) со смертельным ($p = 0,98$). Гипо- и анэхогенные образования в проекции поджелудочной железы, жидкость в брюшной полости лоцировались соответственно у 24,3%, 40,5% выживших пациентов и у 38,9%, 36,8% умерших ($p = 0,42$; $p = 0,98$).

Информация о влиянии на летальность различных изменений, выявляемых при КТ живота, обобщена в таблице 4.

С неблагоприятным исходом заболевания оказались ассоциированы показатели, характеризующие, так или иначе, масштаб деструкции поджелудочной железы: КТ-индекс тяжести панкреатита, баллы площади некроза и количество пациентов с распространенным панкреонекрозом.

Инфицирование зон деструкции (по данным бактериологических исследований, измерений концентрации прокальцитонина в сыворотке) было выявлено у 10 выздоровевших пациентов (20,8%) и у 14 больных со смертельным исходом заболевания (60,9%) ($p < 0,01$). Полученные в этих группах различия указывали на тесную связь летальности с бактериальным статусом некроза.

Таким образом, факторами, влияющими на неблагоприятный в отношении жизни исход заболевания, являются: ранние (присутствующие на момент госпитализации) нарушения функций легких, почек, сердечно-сосудистой системы; распространенный некроз поджелудочной железы по данным КТ и инфицирование очагов деструкции. Причем каждый отдельно взятый фактор риска (из перечисленных выше) не обладает достаточной диагностической значимостью в прогнозировании летального исхода у больного с тяжелым панкреатитом. Учет же двух и более факторов значи-

тельно повышает возможности прогнозирования смертельного исхода (табл. 5).

Заключение

Не вызывает сомнений существование объективных критериев острого панкреатита с потенциально неблагоприятным течением – фатального.

Раннее прогнозирование летального исхода при остром панкреатите является самостоятельной диагностической проблемой и определяется несколькими факторами: во-первых, ранними (на момент поступления) панкреатит-специфичными органными нарушениями (легочной, почечной, кардиоваскулярной дисфункциями), во-вторых, распространенным некрозом поджелудочной железы и, в-третьих, инфицированием омертвевших тканей.

Выявление факторов фатального прогноза острого панкреатита в течение первой недели госпитализации позволяет своевременно выделить группу больных, нуждающихся в хирургическом вмешательстве до сроков секвестрации поджелудочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В. С., Филимонов М. И., Бурневич С. З. Панкреонекрозы – М.: «МИА», 2008. – С. 36–48.
2. Толстой А. Д. Концепция «обрыва» панкреонекроза – ключ к решению проблемы деструктивного панкреатита // Вестник хирургии. – 2001. – № 6. – С. 26–30.
3. Трухан Д. И., Полуэтов В. Л. Состояние гуморального иммунитета и антигены системы HLA при остром панкреатите // Хирургия. – 2000. – № 1. – С. 8–10.
4. Beger H. G., Isenmann R. Acute pancreatitis: who needs an operation? // J. hepatobiliary pancreat. surg. – 2002. – Vol. 9. – P. 436–442.
5. Bollen T. L., van Santvoort H. C., Besselink M. G. et al. The Atlanta classification of acute pancreatitis revisited // Br. j. surg. – 2008. – Vol. 95. – P. 6–21.
6. Brown A., Orav J., Banks P. A. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis // Pancreas. – 2000. – Vol. 20. – P. 367–372.

7. Buter A., Imrie C. W., Carter C. R. et al. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis // Br. j. surg. – 2002. – Vol. 89. – P. 298–302.

8. Isenmann R., Rau B., Beger H.G. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis // Br. j. surg. – 1999. – Vol. 86. – P. 1020–1024.

9. Johnson C. D., Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as marker of fatal outcome in acute pancreatitis // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 1340–1344.

10. Wilson C., Imrie C. W., Carter D. C. Fatal pancreatitis // Gut. – 1988. – Vol. 29. – P. 782–788.

Поступила 28.09.2010

Э. Г. ТОПУЗОВ, А. Ю. ЛАПИН, М. А. РУБЦОВ, М. И. БЛИНОВА, Г. П. ПИНАЕВ

КУЛЬТИВИРУЕМЫЕ КЛЕТКИ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ВЕНОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Кафедра хирургических болезней № 1 им. проф. В. А. Опделя

ГОУВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова»,
Россия, 191042, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47, павильон № 13, тел. +7 (812) 543-94-20

Представлен результат лечения большой группы пациентов с хронической венозной недостаточностью и наличием трофических язв венозного генеза в условиях стационара и амбулаторно с использованием фибробластов и кератиноцитов человека в лечении пациентов. Пациентам проведен полный цикл лечения трофических расстройств, включающий как местные, так и общие методы лечения, в сочетании с различными видами хирургического лечения. Отмечен положительный результат лечения с длительным стойким эффектом.

Ключевые слова: трофические язвы венозной этиологии, лечение.

E. G. TOPUZOV, A. Y. LAPIN, M. A. RUBTSOV, M. I. BLINOVA, G. P. PINAEV

CULTURED HUMAN SKIN CELLS IN TREATMENT OF VENOUS ETIOLOGY ULCERS

Department of surgical diseases chirurgii № 1 n. prof. V. A. Oppelya

VPO «Saint-Petersburg state medical academy I. I. Mechnikov»,
Russia, 191042, Sankt-Peterburg, Piskarevskii pr., 47, pavilion № 13, tel. +7 (812) 543-94-20

The result of treating the large group of patients with the chronic venous insufficiency and the presence of the trophic ulcers of venous genesis is represented, under the conditions of hospital it is dispensary with the use of fibroblasts and keratinocytes of man in the treatment of patients. To patients is carried out the complete cycle of the treatment of trophic disorders, which combines both the local, and general methods of treatment, in combination with different forms of surgical treatment. The positive result of treatment with the prolonged steadfast effect is noted.

Key words: trophic ulcers of venous genesis, treatment.

Введение

Успехи клеточной биологии по культивированию различных типов клеток заложили основу клеточной биотехнологии. В этой области на стыке биологии и медицины интенсивно развиваются наукоемкие биомедицинские технологии, применяемые в клинической практике. В результате сформировалось новое направление – заместительная клеточная терапия. Принципиальная схема технологии заместительной клеточной терапии состоит из следующих этапов: нормальные клетки, взятые из неповрежденных тканей, переводятся в культуру, размножаются до необходимого количества и в виде суспензии или приготовленных из них клеточных продуктов, являющихся изделиями медицинского назначения, трансплантируются пациенту. Для этих целей используются как аллогенные, так и аутогенные клетки.

С помощью заместительной клеточной терапии удалось достичь обнадеживающих результатов в лечении ожогов, травм, трофических язв, хирургических ран и ряда кожных заболеваний с последующим восста-

новлением нарушенных кожных покровов. В 1981 году было опубликовано первое сообщение о клиническом использовании трансплантата кератиноцитов нескольким пациентам с ожогами [1]. С тех пор стали появляться сообщения и о других случаях клинического применения культивируемых клеток кожи человека, например, для лечения расщепленных ран, трофических и хронических язв, ран, возникающих после хирургических операций, глубокого удаления пигментных невусов и татуировок [2–8].

В 1983 году Хэфтон с соавторами [4] впервые сообщил об использовании многослойных пластов кератиноцитов для лечения трофических язв, обусловленных хронической венозной недостаточностью (ХВН). В результате такого лечения у пожилых пациентов трофические язвы эпителизовались в течение 3–5 недель.

Дальнейшим этапом было создание комплексных культур, поскольку выяснилось, что без элементов дермы в качестве субстрата кератиноциты недостаточно хорошо адгезируют на раневом ложе, затруднена васкуляризация, не осуществляется в достаточной