

© Коллектив авторов, 2012
УДК 616.37-002-036.11-07

Э. Г. Топузов, Ш. И. Галеев, М. А. Рубцов, Я. П. Абдуллаев, Я. В. Колосовский,
Ю. В. Князева

ФУЛЬМИНАНТНЫЙ (МОЛНИЕНОСНЫЙ, СКОРОТЕЧНЫЙ, МГНОВЕННЫЙ) ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ. СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ОБЪЕКТИВНЫЕ КРИТЕРИИ ТАКОГО ДИАГНОЗА?

ГОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург

Ключевые слова: деструктивный панкреатит, органная недостаточность, летальность.

Введение. Летальность в группе пациентов, страдающих тяжелым панкреатитом, высока. Цифры статистических отчетов, отражающие ее, имеют значения от 16 до 80%. Такой разброс в оценке уровня летальности объясняется как неоднородностью этой популяции больных, так и отсутствием четких критериев стратификации тяжести заболевания, риска неблагоприятного исхода его внутри группы [1, 9, 11]. К сожалению, классификация острого панкреатита, принятая Российским хирургическим сообществом (г. Волгоград, 2002 г.), и Международная классификация (г. Атланта, 1992 г.) не учитывают в полной мере степень системных нарушений, развивающихся у больных с 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 стремительным ухудшением состояния, несмотря на проведение интенсивной терапии в должном объеме [10].

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 — иммунный коллапс, третьи — предпочитают пользоваться критериями общепринятых классификаций [3, 6, 7].

Цель нашего исследования — поиск факторов, определяющих неблагоприятное течение заболевания, прогрессию системных расстройств.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований у 71 пациента, страдавшего деструктивным панкреатитом в период с 2005 по 2010 г. В исследование включены только пациенты с панкреонекрозом (стерильный и инфицированный) и панкреатитом с острыми скоплениями жидкости. Для характеристики местных и системных осложнений воспалительного процесса в поджелудочной железе использованы критерии консенсуса «Атланта, 1992», многопараметрические балльные шкалы APACHE II, MODS. Острые скопления жидкости, которые рассматривались нами как признак тяжелого панкреатита, выявлены у 24 пациентов, из них у 7 — имелись системные осложнения заболевания («Атланта, 1992»), у 8 — градации D и E, согласно классификации Balthazar, у 11 — число баллов 8 и более по шкале APACHE II.

Кроме многопараметрических балльных систем для прогнозирования тяжести и исхода панкреатита, использованы различные лабораторные маркеры, в том числе С-реактивный белок, трипсинуген-2, прокальцитонин.

Данные, полученные в ходе анализа историй болезни, вносили в формализованные карты, включающие 273 параметра, и обрабатывали с помощью пакета прикладных статистических программ «STATISTICA 5.5». Для параметров, ассоциированных с летальным исходом, были предложены пороговые значения, оценена их диагностическая значимость.

Результаты и обсуждение. Из 71 обследованного умерли 23 пациента. Таким образом, общая летальность в группе оказалась равной 32,4%.

В течение 1-х суток госпитализации из множества клинических признаков связь с неблагоприятным исходом имели лишь частота дыхательных движений: у выживших — $(21,1 \pm 6,2)$, у умерших — $(24,5 \pm 7,2)$, $p < 0,05$ и диурез (олигурия — у 40,4% выживших и у 78,3% умерших, $p < 0,01$).

Анализированы различные лабораторные показатели крови, включая число лейкоцитов,

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±0,9	1,7±1,1	10,6±6,4	18,6±7,3	2,2±1,8	4,5±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. Здесь и в табл. 4: первое значение в колонке представлено средним со стандартным отклонением, второе — медианой и интерквартильным размахом (в скобках); ^{*} +1 балл для каждой вовлеченной системы органов; p — показатель достоверности различий.

число лимфоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации, гематокрит, сывороточную амилазу, С-реактивный белок. Ни один из этих показателей не имел прогностической связи с летальным исходом. 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 и у 9 умерших (p=0,33) при пороге в 4000 мкг/л у 13 выживших и 3 умерших (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±0,95 (медиана — 2, интерквартильный размах — 1–2) и 2,1±1,1 (медиана — 2, интерквартильный размах — 1–4) соответственно. Информативность основных интегральных систем в прогнозировании летального исхода у больного с деструктивным панкреатитом приведена в табл. 1.

С целью идентификации группы пациентов, имеющей высокий риск летального исхода, для вышеупомянутых шкал были установлены балльные пороговые значения (APACHE II≥10; MODS≥2; более одного системного осложнения,

согласно критериям, принятым в Атланта). Они позволили оценить пригодность многопараметрических систем для раннего выявления панкреатита с неблагоприятным в отношении жизни больного течением. Проведенный анализ показал, что при учете упомянутых пороговых значений диагностическая точность каждой из балльных систем в прогнозировании летального исхода при остром панкреатите невелика. Для APACHE II, MODS, критериев системных осложнений («Атланта, 1992») она составила 65,7; 60,9; 69% соответственно. Причем, ни одна из шкал не обладала специфичностью, превышавшей 80%. Международная классификация 1992 г., ориентированная на оценку органных расстройств исключительно при панкреатите, оказалась более информативной, чем универсальные многопараметрические системы APACHE II и MODS. Этот факт заставил обратиться к отдельной характеристике органных нарушений у больных с тяжелым панкреатитом, частоту которых в отдельности, согласно классификации «Атланта, 1992», демонстрирует табл. 2.

Данные, приведенные в табл. 2, свидетельствуют о том, что с неблагоприятным исходом заболевания, как правило, ассоциированы циркуляторный шок, легочная и почечная дисфункции. Чаще других системных осложнений у больных

Таблица 2

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

Градация системных осложнений	Пациенты с тяжелым панкреатитом	Выжившие	Умершие	p
Шок	10	3	7	<0,05
Легочная недостаточность	10	2	8	<0,01
Почечная недостаточность	18	8	10	<0,05
Желудочно-кишечное кровотечение	0	0	0	—
Тяжелые метаболические нарушения	21	11	10	0,13
ДВС	7	3	4	0,29

Примечание. ДВС — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, определяемый критериями «Атланта, 1992» как тромбоцитопения ($\leq 100 \times 10^9/\text{л}$) и/или снижение фибриногена (более 1 г/л), и/или появление продуктов деградации фибрина (более 80 мкмоль/л).

Таблица 3

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

Градация органной дисфункции (1 балл и более по шкале MODS)	Пациенты с тяжелым панкреатитом	Выжившие	Умершие	p
Сердечно-сосудистая	8	1	7	<0,01
Легочная	24	11	13	<0,01
Почечная	49	30	19	0,1
Печеночная	33	22	11	0,9
Гемостаза	12	7	5	0,6
ЦНС	19	10	9	0,2

Примечание. ЦНС — дисфункция центральной нервной системы, оцениваемая с помощью «Glasgow coma scale».

с тяжелым панкреатитом встречались метаболические нарушения, надежным маркером которых консенсус панкреатологов в Атланте обозначил гипокальцемию (менее 1,87 ммоль/л). При поступлении в стационар снижение сывороточного кальция мы наблюдали у 29,6% больных с тяжелым панкреатитом. Однако различий в концентрациях этого показателя в группах «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. Частота поражения различных систем органов, согласно универсальной шкале MODS, представлена в табл. 3.

Как видно из данных, представленных в табл. 3, наличие у пациента на момент поступления в стационар сердечно-сосудистой и/или легочной дисфункции любой степени выраженности ассоциировано с неблагоприятным исходом заболевания, чего 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 недостаточности функции этих органов не являлся предвестником летального исхода. Дисфункции системы гемостаза и центральной нервной системы встретились редко и не были непосредственно связаны со смертельным исходом. Это заключение справедливо лишь для случая, учитывающего исключительно наличие или отсутствие нарушений функций органов, чего недостаточно для оценки их связи с летальностью при условии использования системы Marshall. В отличие от шкалы системных нарушений, используемой Международным консенсусом 1992 г., система Marshall позволяла

стратифицировать каждую из органических 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 обладали только дисфункции легких, почек и сердечно-сосудистой системы. Следовательно, в танатогенезе острого панкреатита лежали, главным образом, прогрессирующие расстройства функций трех упомянутых систем органов. Усугубляющиеся и устойчивые к консервативной терапии нарушения в работе этих систем оказались специ-

фичными для прогрессирующего течения острого панкреатита. Сравнение количественных показателей органной дисфункции (согласно шкале Marshall) в группах выживших и умерших пациентов были установлены предиктивные в отношении летального исхода пороговые значения: для дыхательной дисфункции — респираторный индекс (PO_2/FiO_2) менее 250; почечной — концентрация креатинина в сыворотке более 150 мкмоль/л, сердечно-сосудистой — модифицированная частота сердечных сокращений ≥ 10 . С учетом пороговых значений была оценена диагностическая точность каждого из этих видов дисфункций в прогнозировании летального исхода при остром панкреатите, составившая для дыхательной, почечной, сердечно-сосудистой дисфункций 73,9, 72,5 и 76,8% соответственно.

Число пациентов, имевших значимые для диагностики тяжелого панкреатита ультразвуковые признаки, в группах «выжившие»/«умершие» существенно не различалось. Так, оментобурсит зарегистрировали у 14 человек с благоприятным исходом против 8 — с летальным ($p = 0,98$). 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 в поджелудочной железе и окружающих тканях, выявляемых при компьютерной томографии (КТ) живота, обобщена в табл. 4.

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

Таблица 4

Данные КТ у выживших и умерших пациентов с тяжелым панкреатитом

Показатель	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, число пациентов	4 (10,8%)	8 (42,1%)	<0,05

Примечание. КТ — компьютерная томография; * согласно оценке КТ-изменений при остром панкреатите по E. Balthazar.

Таблица 5

Прогнозирование летальных исходов у больных с тяжелым панкреатитом с учетом двух факторов риска и более

Факторы, ассоциированные с летальным исходом		Диагностическая значимость учета двух факторов риска и более	
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 последующим бактериологическим исследованием; КТ — компьютерная томография; РСТ-Q — полуколичественный тест на прокальцитонин сыворотки.

Инфицирование зон деструкции (по данным бактериологических исследований, концентрации прокальцитонина в сыворотке крови) было выявлено у 10 выздоровевших пациентов и у 14 больных со смертельным исходом заболевания ($p<0,01$). Полученные в этих группах различия указали на тесную связь летальности с инфицированием некроза.

Таким образом, факторами, присутствовавшими на момент госпитализации и повышавшими вероятность неблагоприятного исхода заболевания, являлись ранние нарушения функций легких, почек, сердечно-сосудистой системы; распространенный некроз поджелудочной железы (по данным КТ) и инфицирование очагов деструкции. Причем, каждый из перечисленных выше отдельно взятый фактор риска не обладал достаточной диагностической значимостью в прогнозировании летального исхода у больного с тяжелым панкреатитом. Учет же двух факторов и более значительно повышал возможность прогнозирования смертельного исхода (табл. 5).

В соответствии с классификацией, принятой в Атланте (1992 г.), статусу — «тяжелый панкреатит» соответствовал 71 пациент. У 21 больного с тяжелым панкреатитом было выявлено 2 фактора

риска и более летального исхода (группа «В»), (табл. 6). У остальных 50 человек — группа «А» было установлено менее 2 признаков, ассоциированных с летальностью.

Таким образом, группа «больные с тяжелым панкреатитом», утвержденная в 1992 г. международным консенсусом, предстала неоднородной в части реализации прогноза летального исхода (см. табл. 6). Летальность в группах «А» и «В» значительно различалась ($p<0,001$). Для удобства последующего анализа результатов лечения группе «А» нами было дано название «тяжелый панкреатит», группе «В», в связи с ранней манифестацией органных нарушений, инфицированием и очень высокой летальностью, — «фульминантный» [10]. Соотношение показателей летальности у больных с тяжелым и фульминантным пан-

Таблица 6

Летальность в группе пациентов с тяжелым панкреатитом

Тяжелый панкреатит («Атланта, 1992»), n=71		
Группа «А» (n=50)	Группа «В» (n=21)	p
Умерли 6 из 50 больных (12%)	Умерли 17 из 21 больного (81%)	>0,001

Таблица 7

**Летальность пациентов с тяжелым и фульминантным панкреатитами
в зависимости от выбранного метода лечения**

Форма панкреатита	Консервативное лечение		Хирургическое лечение		p
	Число больных, n (%)	Летальность, n (%)	Число больных, n (%)	Летальность, n (%)	
Тяжелый панкреатит (n=50)	13 (26)	0 (0)	37 (74)	6 (16,2)	0,29
Фульминантный панкреатит (n=21)	4 (19)	4 (100)	17 (81)	13 (76,5)	0,71
Всего (n=71)	17	4 (23,5)	54	19 (35,2)	0,37

креатитами в зависимости от выбранного метода лечения (консервативный/хирургический) представлено в табл. 7.

Независимо от выбранного метода лечения летальность в группе больных с фульминантным панкреатитом оказалась несоизмеримо выше, чем у пациентов, имеющих тяжелый вариант заболевания. Очевидно и то, что шансов на выздоровление у пациентов с фульминантным панкреатитом при проведении только консервативного лечения не было. Из оперированных в группе с фульминантным панкреатитом выжили только 4 больных. Причиной смерти у 11 (84,6%) из них стала резистентная к терапии сепсис-индуцированная полиорганная недостаточность. Все 8 больных с фульминантным течением заболевания, оперированные в течение 1-й недели с момента начала симптомов панкреатита, умерли. Из 6 пациентов, подвергшихся хирургическим вмешательствам на 3-й неделе и позже, умерли 5. Оперированные на 2-й неделе заболевания 3 пациента выжили.

Выводы. 1. Существуют ранние объективные критерии острого фульминантного панкреатита, который характеризуется неблагоприятным течением, прогрессией системных расстройств, несмотря на адекватное консервативное лечение. На момент госпитализации такими критериями являются ранние панкреатит-специфичные органические нарушения (легочная, почечная, сердечно-сосудистая дисфункции), распространенный некроз поджелудочной железы и раннее инфицирование омертвевших тканей.

2. Выявление в течение 1-й недели госпитализации факторов, ассоциированных с прогрессией системных осложнений острого панкреатита, позволяет своевременно выделять группу больных, потенциально нуждающихся в сепсис-превентивном хирургическом вмешательстве до предполагаемых сроков секвестрации поджелудочной железы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

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 // Вестн. хир.—2001.—№ 6.—С. 26–30.
3. Шугаев А. И., Гера И. Н., Мосоян С. С. и др. Факторы, определяющие развитие гнойных осложнений острого панкреатита в реактивной фазе // Вестн. хир.—2009.—№ 1.—С. 54–56.
4. Beger H. G., Isenmann R. Acute pancreatitis: who needs an operation? // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.—2002.—Vol. 9, № 4.—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, № 1.—P. 6–21.
6. 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, № 3.—P. 298–302.
7. 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, № 8.—P. 1020–1024.
8. 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, № 9.—P. 1340–1344.
9. Mofidi R., Duff M. D., Wigmore S. J. et al. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis // Br. J. Surg.—2006.—Vol. 93.—P. 738–744.
10. Sharma M., Banerjee D., Gara P. K. Characterization of newer subgroups of fulminant and subfulminant pancreatitis associated with a high early mortality // Am. J. Gastroenterol.—2007.—Vol. 102, № 12.—P. 2688–2695.
11. Wilson C., Imrie C. W., Carter D. C. Fatal pancreatitis // Gut.—1988.—Vol. 29, № 6.—P. 782–788.

Поступила в редакцию 16.05.2012 г.

E. G. Topuzov, Sh.I. Galeev, M. A. Rubtsov,
Ya. P. Abdullaev, Ya.V. Kolosovsky, Yu. V. Knyazeva

FULMINANT ACUTE PANCREATITIS. ARE THERE OBJECTIVE CRITERIA OF THE DISEASE?

A retrospective analysis has been made of the results of the diagnosis and treatment of 71 patients having severe pancreatitis. As a result, factors were revealed which restrict the possibilities of conservative treatment associated with pessimistic prognosis of the disease. Among them there are pancreatitis-specific organic abnormalities (pulmonary, cardio-vascular, renal dysfunctions), diffused pancreonecrosis and infection of destructive zones. All the parameters in question are included in the proposed model of prognosis of the fulminant course of pancreatitis having high diagnostic accuracy up to 88.3%.