УДК 616.37-002-071

М.А. Шевляева [1], Г.К. Карипиди [1], С.В. Авакимян [1], В.А. Зарубин [2], Е.Г. Ермоленко [1]

КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ МИКРОБИЦИДНОЙ СИСТЕМЫ НЕЙТРОФИЛОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

[1] ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Краснодар)
[2] МБУЗ «Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» (Краснодар)

Наблюдали 42 больных с подтверждённым диагнозом острый панкреатит. Изучали динамику спонтанного и стимулированного НСТ-теста и активность миелопероксидазы в сочетании с традиционными общеклиническими и аппаратными методами обследования. Важными являются исходные показатели кислородзависимых ферментных систем нейтрофильных лейкоцитов и их соотношение. Анализ данных показателей даёт возможность прогнозировать степень тяжести течения заболевания, определить оптимальные сроки операции и возможное развитие осложнений в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: *отёчная форма острого панкреатита, деструктивная форма острого панкреатита, миелопероксидаза, НСТ-тест*

MECHANISMS OF OXYGEN-DEPENDENT MICROBICIDAL SYSTEM OF NEUTROPHILS IN THE PROGNOSIS OF ACUTE PANCREATITIS

M.A. Shevlyaeva [1], G.K. Karipidi [1], S.V. Avakimyan [1], V.A. Zarubin [2], E.G. Ermolenko [1]

Kuban State Medical University, Krasnodar
Krasnodar City Clinical Emergency Hospital, Krasnodar

We observed 42 patients with confirmed diagnosis of acute pancreatitis. We studied the dynamics of spontaneous and stimulated NBT-test and the myeloperoxidase activity in conjunction with traditional clinical and hardware methods of examination. The benchmarks of oxygen-enzyme systems of neutrophils and their correlation are important. Analysis of these indices makes it possible to predict the severity of the disease, to determine the optimal timing operation and possible complications in the postoperative period.

Key words: *edematous form of acute pancreatitis, destructive form of acute pancreatitis, myeloperoxidase, NBT-test*

ВВЕДЕНИЕ

Острый панкреатит — своеобразный патологический процесс, который включает в себя отёк, воспаление, геморрагическое пропитывание и некроз тканей поджелудочной железы. При этом каждый из названных элементов процесса может быть самостоятельным проявлением болезни, переходить один в другой и быть в самых различных сочетаниях, разной интенсивности. Эти проявления неизменно сопровождаются общими изменениями в организме больного в соответствии с тяжестью поражения поджелудочной железы и степенью вовлечения в патологический процесс органов и систем, связанных с ней анатомически и функционально [3].

Медико-биологическая и социально-экономическая значимость проблемы острого панкреатита обусловлена продолжающимся ростом заболеваемости (в настоящее время в России — 38 случаев на 100000). Больные острым панкреатитом составляют 5—10 % от общего количества пациентов хирургического профиля (первенство остаётся за острым аппендицитом и острым холециститом [6].

Смертность от деструктивных форм острого панкреатита в последние годы остаётся высокой. Согласно статистическим данным по Краснодарской городской клинической больнице скорой медицинской помощи (КГК БСМП), этот показатель в 2007 году составил 17,3 %, в 2008 г. — 14,3 %, в 2009 г. — 15,5 %, в 2010 г. — 16,5 %. Но несмотря на активное изучение данного заболевания, современные достижения науки, снизить этот показатель не удаётся. Среди причин высокой летальности, в частности, послеоперационной, одно из важных мест занимают ошибки в диагностике на уровне приёмного отделения и хирургического стационара, недооценка степени тяжести состояния больного панкреонекрозом и, как следствие, запоздалый и неадекватный выбор тактики консервативного и/или хирургического лечения [9]. Ранняя диагностика (в первые 24—48 часов) остаётся весьма сложной проблемой. Частота диагностических ошибок в хирургических стационарах составляет 4—15 %. Госпитализация больных происходит в сроки свыше 24 часов. Поэтому надо стремиться уже на ранних сроках выделять отёчный и деструктивный панкреатит, т.к. летальность в первом случае — менее 2 %, а во втором — 30 % [1]. Актуальнейшим вопросом на сегодняшний день является определение тактики лечения, в том числе оптимизация сроков и объёма оперативного вмешательства. Существуют общепринятые стандарты ведения больных острым панкреатитом: при отёчной форме — консервативное лечение, при некротической — оперативное лечение в разных объёмах. Подавляющее большинство авторов считает, что оперативному лечению подлежат только гнойные формы острого панкреатита [7, 8], то же самое касается и доступа: лапаротомия по поводу

ферментативного перитонита в большинстве случаев считается необоснованной [9], однако своевременно этот переход процесса в поджелудочной железе от отёка в деструкцию установить на основе имеющихся в нашем распоряжении методов обследования больного проблематично.

Острый панкреатит является полиэтиологическим, но монопатогенетическим заболеванием. Ферментативная теория патогенеза острого панкреатита разработана W. Creitzfeldt и H. Schmidt (1970), и в последующем была дополнена и уточнена фундаментальными исследованиями В.С. Савельева с соавт. (1983), А.Г. Крючка (1983), В.И. Филина (1983). Было доказано, что острый панкреатит в своей первооснове является деструктивным процессом, который может последовательно, с различной степенью интенсивности пройти все стадии воспаления от острого отёка ткани поджелудочной железы до некротического, гнойного панкреатита [2].

До настоящего времени остаётся окончательно неизвестна роль нейтрофильных лейкоцитов в развитии острого панкреатита. Однако известно, что острый экспериментальный панкреатит у крыс сопровождается резким повышением функционально-метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов. Воспалительно-деструктивным изменениям в поджелудочной железе сопутствует увеличение в нейтрофилах крови ядерного хроматина, НАДФ-оксидазы, щелочной фосфатазы и содержания катионных белков со снижением активности миелопероксидазы [5]. Установлено, что инфильтрация нейтрофилами поджелудочной железы — ключевое событие в развитии панкреатита. Ацинарные клетки поджелудочной железы способны нацеливать нейтрофильные лейкоциты на свою поверхность, что может привести к гибели не только клеток, но и самой железы [10]. Это свидетельствует о том, что фатальный панкреатит может быть результатом, прежде всего, избыточной стимуляции нейтрофильных лейкоцитов.

Таким образом, обобщая имеющиеся на сегодняшний день данные о патогенезе острого панкреатита, складывается единая концепция о немаловажной роли в развитии заболевания нейтрофильных гранулоцитов, а именно входящих в их состав ферментов и неферментных структур, изучение которых на разных этапах развития острого панкреатита поможет вовремя диагностировать заболевание, выявить развитие возможных осложнений в ранние сроки и изменить лечебную тактику.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Идентификация и определение качественной и количественной локализации химических соединений в нейтрофилах осуществляется с помощью цитохимических методов исследования. Цитохимические методы исследования обладают высокой специфичностью и чувствительностью. Проведение подобных исследований способствует пониманию механизма адаптации и компенсации, возникающих в системе крови в ответ на действие токсических факторов, а также создаёт предпосылки для диагностики доклинических стадий заболеваний. Следует учесть при этом, что изменения метаболизма ферментов возникают раньше, чем появляются клинические признаки болезни. Это практически чрезвычайно важно, поскольку цитохимические тесты позволяют выявить доклиническую стадию заболевания, а это одна из первых задач в решении проблем диагностики и лечения острого панкреатита. Мы изучали активность кислородзависимых механизмов микробицидной и метаболической систем нейтрофилов: ферментов НАДН- и НАДФН-оксидаз и миелопероксидазы.

Активность ферментов системы НАДН- и НАДФН-оксидаз изучали путём постановки реакции восстановления солей нитросинего тетразолия в цитоплазме фагоцитирующих лейкоцитов (НСТ-тест) по методике И.В. Нестеровой (1980). Микроскопировали полученный препарат при помощи иммерсионного увеличения. Оценку теста осуществляли по принципу Kaplow (1955 год), выводили средний цитохимический индекс (СЦИ) по формуле (0a + 1b + 2c + 3d + 4e) / 100, подсчитывали процент формазан-позитивных клеток (ФПК) и определяли коэффициент мобилизации (КМ) по формуле: % ФПК в стимулированном тесте / % ФПК в спонтанном тесте. Активность миелопероксидазы определяли по методике Sato, оценивали по принципу Kaplow и выводили СЦИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы наблюдали 42 больных с установленным диагнозом «острый панкреатит». Из них 18 человек (42,9 %) — с отёчной формой и 24 человека (57,1 %) — с подтверждённым (лабораторными, аппаратными методами исследования и интраоперационно) некротизирующим панкреатитом. Мужчин — 29, женщин — 13, возраст — от 21 до 83 лет. Всем пациентам выполнялись общеклинические исследования: ОАК с подсчётом лейкоцитарной формулы и лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по Островскому, общий анализ мочи с определением амилазы, биохимическое исследование крови с определением α-амилазы сыворотки. Диагноз подтверждался ультразвуковым исследованием и интраоперационными данными. Реакцию НСТ (спонтанную и стимулированную) и активность миелопероксидазы изучали с момента поступления ежедневно до стойкой нормализации показателей. Результаты НСТ-теста сопоставляли с количеством лейкоцитов в ОАК, лейкоцитарной формулой, ЛИИ, α-амилазой сыворотки и данными УЗИ.

Из 42 больных 14 (33,3 %) поступили в больницу в первые 6 часов от момента заболевания, 6 (14,3 %) — в промежутке от 6 до 12 часов, 11 (26,2 %) — в период от 12 до 24 часов, 11 (26,2 %) — спустя 24 часа. Всех больных условно разделили на 2 группы: 1) больные с деструктивной формой острого панкреатита; 2) больные с отёчной формой заболевания, которым предпринималось консервативное лечение.

24 больным (1-я группа) было выполнено оперативное пособие в различные сроки от момента за-

болевания в различных объёмах: от лапароскопической санации и дренирования сальниковой сумки и брюшной полости, дренирования под ультразвуковым наведением, под контролем компьютерной томографии до лапаротомии, холецистостомии, вскрытии, санации и дренирования сальниковой сумки, санации и дренирования брюшной полости. Послеоперационная летальность в этой группе составила 38,5 % (у больных с минимальным объёмом операции). У всех больных в момент поступления значения НСТ были высокими и колебались от 12 (% ФПК) до 73 % при спонтанной и от 4 до 50 % — при стимулированной реакции. КМ составил от 0,68 до 2,0. СЦИ активности миелопероксидазы составил от 0 до 2,8. Динамика изменений показателей НСТ в этой группе больных в процессе лечения отражена в рисунке 1, активности миелопероксидазы — в рисунке 2.

Остальным 18 больным (2-я группа) проводилось консервативное лечение в полном объёме, включавшее коррекцию водно-электролитных нарушений, дезинтоксикацию, антибиотикотерапию, ингибиторы протеолитических ферментов, статины, спазмалитики. Значения НСТ при поступлении составляли от 2 до 40 % (ФПК) при спонтанной реакции и от 10 до 44 % при стимулированной. КМ — от 0,4 до 5. СЦИ миелопероксидазы — 1,23 — 3,03. Динамика изменений показателей НСТ-теста в этой группе больных представлена на рисунке 3, а динамика активности миелопероксидазы наглядно малоинформативна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из приведённых выше данных мы видим, что во всех группах больных важными являются исходные показатели НСТ-теста, и не столько их повышение, сколько соотношение между стимулированными и спонтанными, т.е. КМ. У больных с исходно высоким КМ заболевание протекало без осложнений и заканчивалось выздоровлением. Между тем у больных с исходно низким КМ наблюдали развитие осложнений и 100% летальный исход. Во 2-й группе (у больных с отёчной формой острого панкреатита, получавших консервативное лечение) не наблюдали резких изменений показателей НСТ-теста, а регистрировали плавное их снижение в процессе лечения, причём показатели стимулированной реакции всегда оставались выше спонтанной. Активность миелопероксидазы снижается при развитии осложнений заболевания и вследствие операционного стресса. При регрессировании осложнений

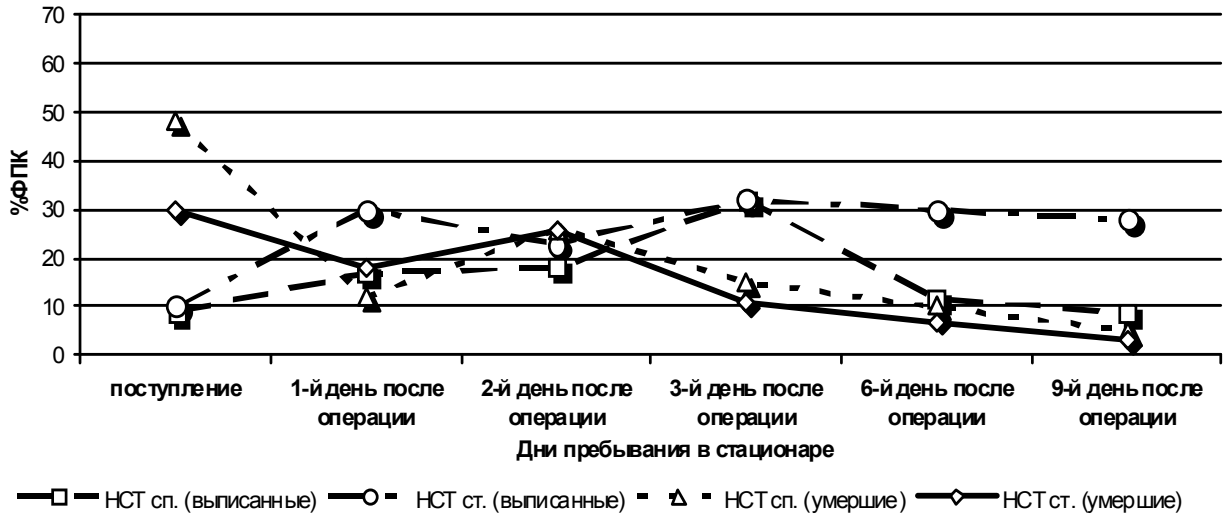

Рис. 1. Динамика изменений показателей НСТ в 1-й группе больных в процессе лечения.

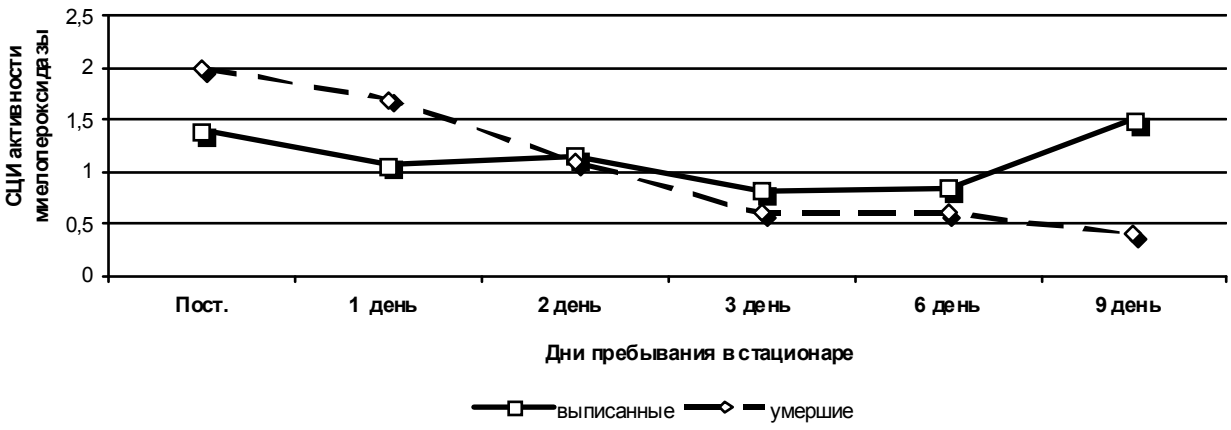

Рис. 2. Динамика изменений активности миелопероксидазы в 1-й группе больных в процессе лечения.

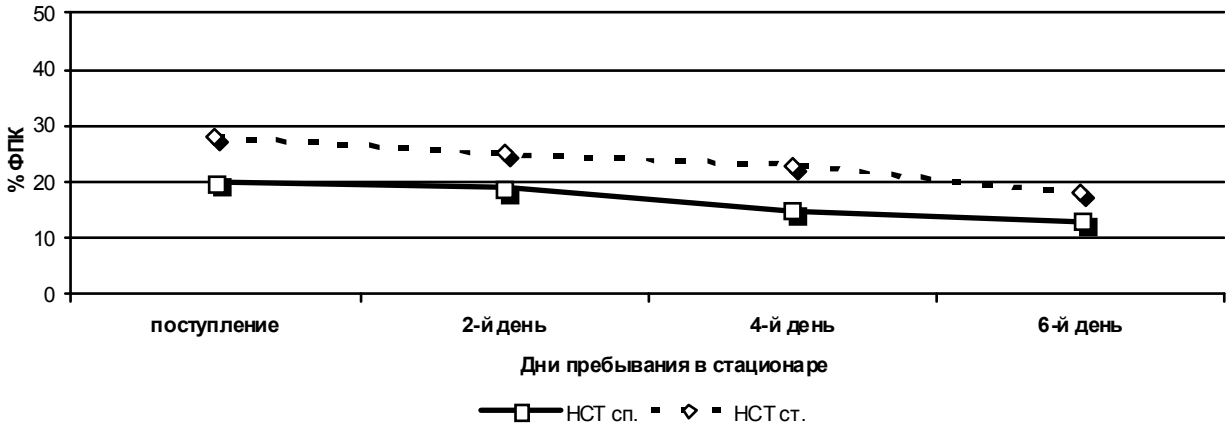

Рис. 3. Динамика изменений показателей НСТ во 2-й группе больных в процессе лечения.

СЦИ активности миелопероксидазы повышается, а при прогрессировании заболевания отмечается стойкое снижение данного показателя до летального исхода. При отёчной форме острого панкреатита не наблюдалось значительных изменений СЦИ миелопероксидазы, а к моменту выписки он повышался.

Изучив полученные данные, мы пришли к выводу: изучение динамики кислородзависимых ферментов нейтрофильных лейкоцитов в сочетании с традиционными общеклиническими и аппаратными методами обследования больного даёт возможность прогнозировать степень тяжести течения заболевания, определить оптимальные сроки операции и возможное развитие осложнений в послеоперационном периоде. Так, исходно низкий показатель стимулированной реакции по отношению к спонтанной в сочетании с низкими показателями активности миелопероксидазы свидетельствует о снижении резистентности организма и низкой микробицидной активности нейтрофилов. То есть в послеоперационном периоде возможно развитие гнойно-септических осложнений, в том числе, типичных для острого панкреатита: абсцессов брюшной полости, сальниковой сумки, флегмон забрюшинного пространства и др., что и подтверждается данными нашего исследования: все больные, которым успешно было выполнено оперативное лечение без развития осложнений, имели изначальное преобладание показателей стимулированного НСТ-теста над показателями спонтанного и высокие показатели коэффициента мобилизации и активности миелопероксидазы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданов С.Н. Деструктивный панкреатит. — Н. Новгород, 2008. — 271 с.

2. Диагностика острого панкреатита / В.Ф. Зубрицкий, А.Л. Левчук, К.А. Покровский, М.В. Забелин. — М., 2010. — 143 с.

3. Недашковский Э.В. Острый панкреатит. — М., 2009. — 266 с.

4. Нестеренко Ю.А., Лаптев В.В., Михайлусов С.В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. — М., 2004. — 304 с.

5. НСТ-тест в оценке функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов при остром панкреатите / Е.Н. Балаклеец, А.А. Славинский, А.Н. Лищенко [и др.] // Матер. XI съезда хирургов РФ. — 2011.

6. Острый панкреатит. Дифференцированная лечебно-диагностическая тактика / М.В. Лысенко, А.С. Девятов, С.В. Урсов [и др.]. — М., 2010. — 165 с.

7. Открытые дренирующие операции в хирургическом лечении распространённого инфицированного панкреонекроза / А.Ц. Буткевич, А.П. Чадаев, А.Ю. Лапин, С.В. Свиридов. — М., 2007. — 390 с.

8. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Острый панкреатит. — М., 2007. — 335 с.

9. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. — М., 2008. — 259 с.

10. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevanc / L. Czako, H. Hegyi, J.Z. Raconczay [et al.] // Pancreatology. — 2009. — Vol. 9 (4) — P. 351—359.

Сведения об авторах

Шевляева Марианна Анатольевна – аспирант кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Карипиди Геннадий Константинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Авакимян Сергей Владимирович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Зарубин Валентин Андреевич – врач-хирург 2-го экстренного хирургического отделения МБУЗ «Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»

Ермоленко Екатерина Геннадьевна – аспирант кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел.: 8 (918) 494-78-49; e-mail: katy-ermolenko@yandex.ru)