

**С.І. Баранник,
Г.О. Родинська,
І.О. Губарь**

ПРОГНОЗУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра загальної хірургії
(зав. - д. мед. н., проф. С.О. Мунтян)*

Ключові слова: *гострий
деструктивний панкреатит,
інтерлейкін-6, С-реактивний білок,
прогноз*

Key words: *acute destructive
pancreatitis, interleukin-6, C-reactive
protein, prognosis*

Резюме. *Проведен анализ динамики основных клинических и биохимических показателей крови, интерлейкина-6 и С-реактивного белка у больных с острым деструктивным панкреатитом. Выявлена коррелятивная связь показателей с особенностями клинического течения заболевания и развития гнойно-деструктивных осложнений. Определены 3 основные типа воспалительного ответа, что позволяет использовать их для прогнозирования вариантов течения острого панкреатита и его осложнений.*

Summary. *The analysis of dynamics of the main clinical and biochemical findings of the blood, interleukin-6 and C-reactive protein in patients with destructive pancreatitis was done. A correlative link of findings with peculiarities of clinical course of the disease and development of purulent-destructive complications was revealed. Three main types of inflammatory reaction were revealed. This allows to use them for prognostication of variants of acute pancreatitis course and its complications.*

У сучасній абдомінальній хірургії проблема гострого панкреатиту (ГП) залишається однією з найактуальніших і найскладніших [6,7]. За минулі три десятиліття спостерігається значне збільшення захворюваності на ГП [3]. Завдяки сучасним методам діагностики, лікування і профілактики, летальність при ГП в останні роки знизилась до 6 – 21 %, однак при деструктивних формах ГП ця цифра стабільно складає 50 – 85 %, а серед врятованих хворих – у 73% виникає стійка втрата працездатності, що надає проблемі соціальної значущості, оскільки пік захворюваності припадає на осіб працездатного віку 30 – 50 років [1]. Підходи до стратегії і тактики лікування даної патології залишаються досить суперечливими. Це стосується розробки показань до оперативного втручання, вибору методу операції в залежності від загального стану хворого, патоморфологічної форми панкреатиту, наявності ускладнень і супутньої соматичної патології [10]. Спектр оперативних втручань, що виконуються при гострому панкреатиті, значно збільшився за рахунок впровадження у хірургічну практику ендоскопічних та малоінвазивних методів [4,5,6,10]. Однак оптимальні строки оперативних втручань, об'єм, методи і покази до їх виконання ще до кінця не з'ясовані, що значною мірою і зумовлює низьку ефективність лікування даної категорії хворих [2,10].

Мета дослідження – покращення результатів хірургічного лікування хворих на гострий деструктивний панкреатит шляхом використання

маркерів гострофазового запалення для прогнозування його перебігу.

Завдання дослідження:

1. Розробити спосіб прогнозування перебігу гострого деструктивного панкреатиту на етапах його хірургічного лікування.

2. З урахуванням типу гострофазового запалення уточнити доцільний об'єм хірургічного втручання у хворих на гострий деструктивний панкреатит.

3. Визначити вплив запропонованого способу прогнозування на результати хірургічного лікування і профілактику можливих ускладнень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

В основу роботи покладені дані ретроспективного аналізу історій хвороб за період з 1999 по 2005 рік (перша група) та власних спостережень за 2006-2009 рік (друга група) на базі Клінічного об'єднання швидкої медичної допомоги міста Дніпропетровська і Дорожньої клінічної лікарні на ст. Дніпропетровськ. Проаналізовано 296 випадків захворювання на ГП. Серед хворих, що спостерігались чоловіків було 104 (35,14%), жінок – 192 (64,86%). Середній вік хворих склав 53,6 років – найстаршому було 90 років, наймолодшому – 22.

Термін від початку захворювання до моменту госпіталізації у першій і у другій групі був приблизно однаковий і складав від 1,5 годин до 2 тижнів.

Всі хворі були розподілені за ступенем тяжкості ГП (Atlanta, 1992). Серед позначених хво-

рих до груп спостереження увійшли хворі на ГП важкого ступеня тяжкості, яким застосовували хірургічне лікування, а саме, дослідна I група складала 115 хворих, а II група – 113 хворих.

Окрім цього, тяжкість стану пацієнтів оцінювалась за модифікованою шкалою Ranson [8]. У майже усіх хворих із середнім ступенем тяжкості захворювання значення показника було < 3 балів. Значення показника у пацієнтів з тяжким ступенем захворювання складало в усіх хворих > 3 балів.

У першій групі було виконано 136 оперативних втручань (з них 21 релапаротомія), а в другій – 131 оперативне втручання (з них 18 релапаротомій).

Післяопераційна летальність при ГП у першій групі складала 21 (18,26%) хворих, а у другій – 12 (10,6%).

Середній термін перебування хворих у стаціонарі у I групі складав $41,6 \pm 3,04$ ліжко-дня, у II – $38,05 \pm 2,6$ ліжко-дня ($P < 0,05$).

Всім хворим при надходженні в клініку проводився стандартний набір комплексних обстежень.

Первинне обстеження хворих на ГП проводили в ургентному порядку згідно із загальною методикою з вивчення скарг, анамнезу хвороби і життя, лабораторного обстеження, яке включало: загальноклінічні аналізи крові і сечі, глюкози крові, визначення групи крові за системою АВ0 та Rh-фактору; біохімічні дослідження крові із визначенням коагулограми, рівня білірубину і його фракцій, активності трансфераз і альфамілази сироватки крові, діастази сечі, а також сечовини, азоту сечовини, креатиніну сироватки крові і основних показників гемостазу.

Виходячи з показників лейкоцитарної формули розраховували лейкоцитарний індекс інтоксикації.

Крім цього, проводили визначення маркерів гострого запалення в крові: СРБ та ІЛ-6 [11, 12, 13].

Із інструментальних методів дослідження застосовували оглядову рентгенографію черевної порожнини і грудної клітки, УЗД печінки, позапечінкових жовчних проток і підшлункової залози та ЕРХПГ і КТ (за показаннями).

Для оцінки тяжкості стану хворого використовували критерії шкал Ranson і класифікацію Атланти, що допомагало у визначенні подальшої тактики лікування.

Спеціалізована допомога надавалась за стандартами надання невідкладної допомоги хворим з хірургічною патологією [9].

Показаннями для раннього оперативного

втручання вважали: 1) панкреатогенний перитоніт; 2) біліарний панкреатит.

Формування та редагування первинної бази досліджених даних проведено на персональній обчислювальній машині «Pentium-III» у середовищі «Windows-98SE» пакетом «MsAccess - 2000».

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася з використанням методів біометричного аналізу, реалізованих в пакетах програм EXCEL-2003® і STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний №AGAR909E415822FA). Первинна обробка отриманих даних проводилася методами описової статистики з представленням результатів для кількісних ознак у вигляді: кількості спостережень (n), середньої арифметичної (M), стандартної помилки середньої величини (m), стандартного відхилення (SD), довірчого інтервалу для середньої (95% ДІ), коефіцієнту варіації (C , %), медіани (Me), нижнього квантилю (Q_1), верхнього квантилю (Q_3); для якісних ознак – у вигляді відносних показників (інтенсивних, екстенсивних, показників наочності).

Перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкової величини здійснювалася за критеріями Колмогорова – Смірнова з поправкою Лілієфорса та за тестом Шапіро – Уїлка. Для виявлення аномальних значень по всіх кількісних ознаках проводився аналіз гістограм.

За критичне значення рівня значущості (p) приймали $\leq 5\%$.

Порівняння статистичних характеристик в різних групах і в динаміці спостереження проводилось з використанням параметричних і непараметричних критеріїв (з урахуванням закону розподілу): перевірка рівності дисперсій – за критерієм Фішера (F); оцінка вірогідності відмінностей середніх для незв'язаних вибірок – за критеріями Стюдента (t) і Манна-Уїтні (U), для зв'язаних – за критеріями Стюдента (t) і Вілкоксона (T); множинне порівняння – за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA, Крускала-Уолліса, Фридмана (F -ANOVA); вірогідність відмінностей відносних показників – за критерієм згоди Хі-квадрат Пірсона (χ^2).

Для оцінки взаємозв'язку між ознаками виконували кореляційний аналіз (з урахуванням розподілу даних) з розрахунком коефіцієнтів лінійної кореляції Пірсона, рангової кореляції Спірмена, кореляції Фехнера, кореляційного відношення (r).

Для прогнозування ризику летального наслідку і розвитку ускладнень захворювання з визначенням найбільш інформативних показників проводили дискримінантний аналіз. Алгоритм дискримінантного аналізу передбачає форму-

вання навчальної вибірки, виконання покрокової процедури (forward stepwise) відбору найбільш інформативних ознак, розробку вирішальних правил у вигляді лінійних дискримінантних функцій (ЛДФ), що максимізують відмінності між класами:

$$\text{ЛДФ}_j = b_0 + b_1 \cdot x_1 + \dots + b_m \cdot x_m, \text{ де}$$

де ЛДФ_j - функція для j класу диференціації станів, наслідків та ін.;
b₀ - константа, b₁, b₂ ... b_m - коефіцієнти для окремих ознак x₁, x₂ ... x_m
x₁, x₂ ... x_m - значення ознаки,
m - кількість відібраних інформативних ознак.

В подальшому для вирішення діагностичної або прогностичної задачі проводили розрахунок ЛКФ з використанням конкретних показників хворого. Пацієнта відносять до того класу, для якого розрахункове значення ЛДФ прийняло максимальне значення.

Інформативність ознак і адекватність моделі оцінювали за критеріями Фішера (F) і Уїлкса (Wilks'), якість розроблених вирішальних правил - шляхом співставлення результатів класифікації з вихідною класифікацією у навчальній вибірці.

$$G1 = [Bx0,37 + Cx10,51 + T3x4,10 + Px0,22 + Bx0,39 + ПОНx1,49] - 35,34$$

$$G2 = [Bx0,44 + Cx9,29 + T3x3,58 + Px0,30 + Bx0,19 + ПОНx6,58] - 32,61$$

де: G1 - дискримінантна функція характерна для одужання при ГДП;
G2 - дискримінантна функція характерна для летального результату ГДП;
В - вік (роки);
С - стать (ранг);
ТЗ - терміни від початку захворювання (ранг);
П - паличкоядерні нейтрофіли (%);
Б - білок (г/л);
ПОН - поліорганна недостатність (ранг).

Результат захворювання визначали за співвідношенням значень G1 та G2.

$$K = \frac{G1}{G2}$$

При K ≥ 1, прогнозували одужання хворого, при K < 1, прогнозували несприятливий результат.

Метод здійснювали наступним чином.

При госпіталізації хворого у стаціонар у нього визначали паспортні дані (вік та стать), анамнестичні (термін від початку захворювання), кількість паличкоядерних нейтрофілів у периферичній крові, рівень сироваткового білку і наявність чи відсутність ПОН. Визначали дискримінантні функції, для цього значення кожного з отриманих показників помножували на значення класифікаційних коефіцієнтів, які наведені

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для прогнозування ризику летального наслідку при гострому деструктивному панкреатиті (ГДП) і розвитку його ускладнень використовували дискримінантний аналіз із застосуванням визначених попередньо найбільш інформативних показників, а також додатково визначених в процесі послідовного включення в модель непараметричних показників, таких як: вік, стать, терміни від початку захворювання, вміст паличкоядерних нейтрофілів, концентрація білку у плазмі крові і наявність ПОН. Перевірена адекватність моделі P < 0,0000.

Непараметричні показники (стать, строки госпіталізації з моменту захворювання та наявність ПОН) вимагали ранжування. Було прийнято: стать жіноча - 1, чоловіча - 2; терміни від початку захворювання - до 24 годин з моменту захворювання - 1, 1-3 доба від моменту захворювання - 2, пізніше 3 доби - 3; не визначено ПОН - 0, визначається ПОН - 1. Дискримінантні функції для досліджуваних показників розраховували за формулами:

в таблиці, потім знаходили алгебраїчну суму отриманих добутоків і констант, окремо для кожного результату захворювання. Знаходили співвідношення значень дискримінантних функцій (K). При K ≥ 1, прогнозували одужання хворого, при K < 1, прогнозували несприятливий результат.

Описаною методикою досліджено 200 хворих, прооперованих з приводу ГДП. Застосування запропонованого методу дозволило прогнозувати результат захворювання з високим ступенем достовірності - 69,9%.

Подальшим дискримінантним аналізом були виявлені 6 параметрів найбільш значимих для диференціації розвитку ускладнень ГДП. До моделі були включені: вік, рівень гемоглобіну, кількість лейкоцитів і паличкоядерних нейтрофілів у периферичній крові, концентрація загаль-

ного білірубину у плазмі крові і наявність ПОН. Перевірена адекватність моделі $P < 0,0000$.

Непараметричні показники: не визначено ПОН-0,

визначається ПОН – 1. Дискримінантні функції для досліджуваних показників розраховуються за формулами:

$$g1 = [Bx0,26 + Gx0,27 + Lx0,30 + Px0,14 + Bx0,01 + ПОНx(-2,2)] - 27,91$$

$$g2 = [Bx0,25 + Gx0,25 + Lx0,35 + Px0,18 + Bx(-0,01) + ПОНx0,7] - 27,34$$

де: g1 – дискримінантна функція характерна для відсутності ускладнень ГДП;

g2 – дискримінантна функція характерна для наявності ускладнень ГДП;

В – вік (роки);

G – гемоглобін (г/л);

L – лейкоцити ($\times 10^9$ /л);

P – паличкоядерні нейтрофіли (%);

B – білірубін (мкмоль/л);

ПОН – поліорганна недостатність (ранг).

Прогнозування розвитку ускладнень визначали за співвідношенням значень g1 та g2.

$$k = \frac{g1}{g2}$$

При $k < 1$ прогнозували розвиток ускладнень, при $k \geq 1$ прогнозували перебіг захворювання без розвитку ускладнень.

Метод здійснюється аналогічно.

При госпіталізації хворого у стаціонар у нього визначали паспортні дані (вік), рівень гемоглобіну, кількість лейкоцитів і паличкоядерних нейтрофілів у периферичній крові, рівень білірубину у сироватці крові і наявність чи відсутність ПОН.

Описаною методикою досліджено 200 хворих, прооперованих з приводу ГДП. Застосування запропонованого методу дозволило прогнозувати розвиток ускладнень з високим ступенем достовірності — 74,2%.

Згідно з отриманими даними нами був розроблений спосіб прогнозування перебігу гострого панкреатиту (рис.). Після встановлення діагнозу ГП лікування хворого розпочинаємо з призначення базової терапії згідно з професійно орієнтованими протоколами надання невідкладної допомоги. На тлі проведення терапії при госпіталізації визначаємо коефіцієнт співвідношення дискримінантних функцій. При $K \geq 1$ та $k \geq 1$ перебіг захворювання визнається сприятливим і хворому продовжуємо проводити консервативне лікування. Звичайно у цій групі хворих прогноз сприятливий і в абсолютній більшості випадків захворювання закінчується одужанням. При $K < 1$ та $k < 1$ прогноз захворювання ускладнюється через тяжкий перебіг запального про-

цесу. Можливість подальшого прогнозування визначають показники гострофазового запалення (ІЛ-6 та СРБ), найбільша цінність яких проявляється на 5 добу перебігу процесу. Саме цей термін наближається до граничного щодо інфікованості утворених осередків некрозу в тканині ПЗ. В залежності від типу реакції визначаємо три варіанти подальшого розвитку захворювання. Перший тип реакції розцінюємо як сприятливий (при рівні ІЛ-6 у сироватці крові 10-40 пг/мл, а СРБ < 140 мг/л), другий – як сумнівний (при рівні ІЛ-6 у сироватці крові < 10 пг/мл, а СРБ=140-170 мг/л) і третій – несприятливий (ІЛ-6 у сироватці крові > 40 пг/мл, а СРБ > 170 мг/мл).

У випадку із сумнівним типом перебігу на 7 добу вважаємо за доцільне повторне визначення рівня маркерів гострофазового запалення у сироватці крові, що дозволяє уточнити подальший сприятливий (СРБ виявляє тенденцію до зменшення порівняно з попереднім визначенням) або несприятливий (СРБ виявляє тенденцію до збільшення порівняно з попереднім визначенням) перебіг захворювання. У зв'язку із цим подальше лікування слід проводити диференційовано.

У всіх випадках проводили консервативну терапію згідно зі стандартами. Вибір виду оперативного втручання залежав від стадії захворювання і наявності тих чи інших ускладнень. Оперативні втручання виконували за показаннями, при прогнозованому сприятливому перебігу віддавали перевагу мініінвазивним втручанням, а при прогнозованому несприятливому – застосовували лапаротомію, ревізію ПЗ, розкриття гнійників, некроеквестректомію, широке дренирування.



Схематичне зображення способу прогнозування перебігу гострого панкреатиту

ВИСНОВКИ

1. Розроблений спосіб прогнозування гострого деструктивного панкреатиту дозволяє передбачити варіанти перебігу запального процесу у підшлунковій залозі хворих на гострий деструктивний панкреатит, що дає можливість в подальшому використовувати індивідуальну лікувальну тактику.

2. Проведення визначеної індивідуальної лікувальної тактики у хворих на гострий деструктивний панкреатит відповідно до типу запального процесу дозволяє скоротити кількість можливих ускладнень на 10,2 %, зменшити кількість

релапаротомій на 14,3 %, післяопераційну летальність до 10,6 %.

3. Малоінвазивні втручання є більш доцільними при сприятливому перебігу запальної реакції, а також протягом перших 7-8 діб при ферментативному перитоніті та скупченні асептичної рідини навколо ПЗ. Несприятливий тип перебігу, а також інфікування вогнищ деструкції потребують виконання відкритих оперативних втручань з адекватним видаленням некротичних тканин і дрениванням.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрющенко В.П. Клінічне значення інфекційного чинника в прогнозуванні тяжкості перебігу гострого некротичного панкреатиту / В.П. Андрющенко, В.А. Мальований, Д.В. Андрющенко // Клінічна хірургія. – 2007. – № 2 – 3. – С. 87 – 88.
2. Бобров О.Е. Мифы и реальность панкреатологии: целесообразно ли использование антибиотиков в лечении больных острым панкреатитом / О.Е. Бобров // Хірургія України. – 2008. – № 4. – С. 7 – 18.
3. Воронов А.Н. Опыт лечения осложненных форм панкреонекроза / А.Н. Воронов, Н.И. Стаценко // Український журнал хірургії. – 2009. – № 2. – С. 35 – 38.
4. Десятерик В.І. Мініінвазивні втручання під контролем ультразвуку на етапах розвитку ускладнень панкреатиту / В.І. Десятерик, О.В. Котов // Український журнал хірургії. – 2009. – № 3. – С. 55 – 58.
5. Запорожченко Б.С. Диагностика и лечение осложненных форм острого деструктивного панкреатита / Б.С. Запорожченко, В.И. Шишлов, И.Е. Бородаев // Клінічна хірургія. – 2007. – № 2 – 3. – С. 92 – 93.
6. К вопросу о выборе оперативной тактики при деструктивном панкреатите / И.Е. Верхулецкий, А.Л.

Вороной, А.И. Григорьян [и др.] // Український журнал хірургії. – 2009. – № 5. – С. 41 – 45.

7. Люлько И.В. Алгоритмы хирургического лечения деструктивных панкреатитов / И.В. Люлько, С.О. Косульников, С.И. Карпенко // Матеріали ХХІ з'їзду хірургів України. Т.1. – Запоріжжя, 2005. – С. 214 – 217.

8. Объективная оценка тяжести состояния больных острым панкреатитом с помощью модифицированной шкалы J. Ranson / В.В. Мамонтов, В.Г. Папулов, С.А. Полянский, С.И. Возлюбленный // Вестник интенсивной терапии. – 2001. – № 4. – С. 71 – 73.

9. Стандарти організації та професійно орієнтовані протоколи надання невідкладної допомоги хворим з хірургічною патологією органів живота та грудної клітки: відомча інструкція / Укладачі: Березницький Я.С., Бойко В.В., Брусніцина М.П.; упорядник Березницький Я.С. – К., 2008. – 268 с.

10. Эволюция взглядов на хирургическое лечение острого деструктивного панкреатита / Б.С. Брискин, О.Х. Халидов, А.Э. Шебзухов [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2008. – Т. 167, № 6. – С. 105 – 109.

11. Castelli G. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction / G. Castelli, C. Pognani, M. Meisner // Crit. Care Med. – 2004. – N 8. – P. 234 – 242.

12. Hirano T. Biological and clinical aspects of interleukin-6 / T. Hirano, A. Shizuo, T. Taga // Immunology Today. – 1990. – N 11. – P. 443 – 449.

13. Inflammatory cytokines, C-reactive protein and procalcitonin as early predictors of necrosis infections in acute necrotizing pancreatitis / F.C. Riche, B.P. Cholley, M.J. Laisne [et al.] // Surgery. – 2003. – Vol. 133. – P. 257 – 259.

