

© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.37-002-036-07

Ю.С.Винник, С.В.Миллер, О.В.Теплякова

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Кафедра общей хирургии (зав. — проф. Ю.С.Винник) Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого

Ключевые слова: диагностика, прогнозирование, острый панкреатит, панкреонекроз, стерильный, инфицированный, хемилюминесцентный анализ, свободнорадикальное окисление.

Введение. За последние 30 лет отмечена общемировая тенденция к увеличению заболеваемости острым панкреатитом [1, 3, 4, 8, 11, 13]. Основной контингент больных по-прежнему составляют лица активного трудоспособного возраста, а среди причин заболевания преобладают алкоголизм и алиментарные факторы [2, 6, 9]. Повсеместно растет количество деструктивных форм заболевания, которые составляют до 44% [4, 6, 10, 13]. При этом, если общая летальность за последнее десятилетие имеет тенденцию к снижению, то послеоперационная — по-прежнему исчисляется двузначными цифрами [3, 4, 10].

В г. Красноярске за последнее десятилетие отмечено более чем двукратное увеличение абсолютного числа больных с острым панкреатитом. Уровень оперативной активности имеет в последние годы некоторую тенденцию к снижению, что связано с изменением тактических подходов к лечению панкреонекроза, ранним использованием интенсивной консервативной терапии. Значения послеоперационной летальности, отражающей результаты лечения наиболее тяжелых форм заболевания, остаются на стабильно высоком уровне.

Поскольку рутинные биохимические методы не дают полной информации об особенностях метаболизма в ходе лечения больных с острым панкреатитом, большое значение придается изучению процесса свободнорадикального окисления, однако чаще всего это касается определения содержания отдельных продуктов липопероксидации и избранных антиоксидантов [4, 6, 10]. Вместе с тем, известно, что у больных с острым панкреатитом, наряду с окислением липидов, наблюдается повреждение белковых молекул, ДНК, внутрикле-

точных структур [7, 12, 14]. Работы, основанные на регистрации активных форм кислорода при остром панкреатите, носят единичный характер [15].

Хемилюминесцентный анализ, как способ исследования свободнорадикального окисления, выгодно отличается тем, что при минимальном количестве пробы позволяет выявить даже наиболее нестойкие радикалы, не нуждается в специальной подготовке материала к анализу, полностью отвечает требованиям, предъявляемым к экспресс-методам [5].

Цель нашего исследования — улучшение результатов лечения больных с острым панкреатитом за счет применения нового диагностического комплекса, основанного на использовании хемилюминесцентного анализа.

Материал и методы. В клинике под нашим наблюдением находились 160 больных с различными формами острого панкреатита в возрасте от 22 до 76 лет. Среди обследуемых было 96 мужчин и 64 женщины. В 61,3% наблюдений острый панкреатит имел алкогольный генез, в 19,4% — причиной явились заболевания желчных путей, у 11,9% больных развитие острого панкреатита было обусловлено алиментарным фактором. Среди прочих причин отмечена травма железы, причина не установлена у 6,3%. У 77 (48,1%) больных имел место отечный панкреатит, у 43 (26,9%) — стерильный панкреонекроз, у 40 (25%) — инфицированный панкреонекроз. По распространенности панкреонекроза больные распределились следующим образом: мелкоочаговый — у 7 (8,4%), крупноочаговый — у 27 (32,5%), субтотальный — у 32 (38,6%), тотальный — у 17 (20,5%).

1-ю группу составили 54 больных с острым панкреатитом, лечившихся в нашей клинике в период 2002–2003 гг., у которых особенности кинетики хемилюминесценции оценивались ретроспективно (табл. 1). Проспективное исследование проведено в период 2004–2008 гг. и включало 106 больных, у которых использовались разработанные критерии диагностики и прогнозирования формы деструктивного панкреатита.

Обследование больных включало общеклинические, лабораторные и инструментальные методы. При поступлении оценивали тяжесть острого панкреатита по шкале

Таблица 1

Распределение больных в группах

Группы	Подгруппы	Характеристика больных	Абс. число
1-я Ретроспективная оценка кинетики хемилюминесценции	1.1	Отечный панкреатит	26
	1.2	Стерильный панкреонекроз	13
		Инфицированный панкреонекроз	15
2-я Учет параметров хемилюминесценции в комплексной диагностике панкреонекроза	2.1	Отечный панкреатит	51
	2.2	Стерильный панкреонекроз	30
		Инфицированный панкреонекроз	25

В.Б.Красногова [10]. Преобладали больные с тяжелым течением острого панкреатита, средняя сумма баллов в клинических группах составила $4,6 \pm 0,31$.

Решающим в верификации формы деструктивного панкреатита считали бактериологическое исследование. Материалом для бактериологического исследования служили кровь, перитонеальный экссудат, желчь, содержимое сальниковой сумки. Забор материала проводился с соблюдением техники асептики во время операции, при развитии синдрома системной воспалительной реакции — в динамике на 3–5-, 7–14-е сутки послеоперационного периода.

Для оценки состояния перекисного гомеостаза использовался метод железоиндуцированной люминолзависимой хемилюминесценции с применением биохемилюминометра БХЛ-06М, сопряженного с компьютером в диалоговом режиме (НИЦ «Биоавтоматика», г. Нижний Новгород). Объектом хемилюминесцентного исследования служили эритроциты и сыворотка крови.¹ Для описания кинетики кривой хемилюминесценции использовали следующие наиболее информативные показатели [5]:

$I_{\max}$, мВ — амплитуда вспышки (максимальная интенсивность) хемилюминесценции, наступающей после введения инициатора; S , мВ/с — светосумма реакции; K , у.е. — коэффициент, равный отношению максимальной интенсивности ХЛ к светосумме; $\operatorname{tg} \alpha$, у.е. — тангенс угла падения кинетической кривой.

Результаты и обсуждение. Ретроспективный анализ показателей хемилюминесценции сыворотки крови позволил выявить, что у больных с отеком панкреатитом при поступлении отмечается достоверное относительно нормы увеличение значения максимальной интенсивности свечения в 3,14 раза (рис. 1) и значительно менее выраженный рост светосуммы — в 1,92 раза. Коэффициент K , отражающий суммарную антиоксидантную активность сыворотки, при поступлении превышал нормальные показатели в 1,65 раза ($p < 0,05$).

В динамике заболевания по мере накопления гидроперекисей отмечалось постепенное снижение антиоксидантного потенциала сыворотки крови, о чем свидетельствует уменьшение $\operatorname{tg} \alpha$ и коэффициента K . Несмотря на то, что начиная с 3-х суток традиционной терапии показатели анти-

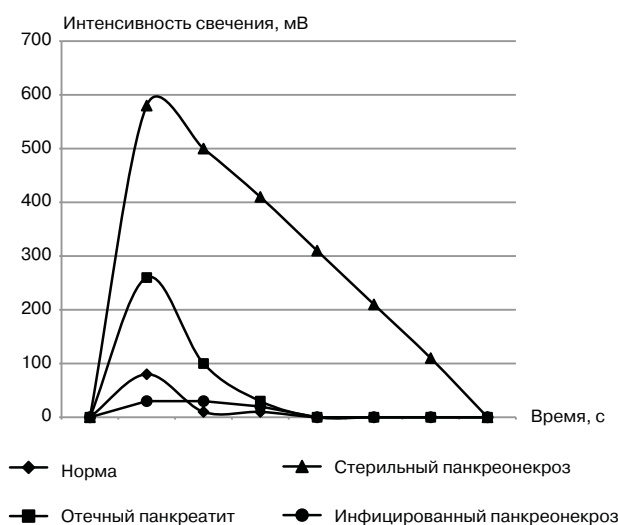


Рис. 1. Кривые хемилюминесценции сыворотки крови.

оксидантной активности (K и $\operatorname{tg} \alpha$) у больных с отеком панкреатитом достоверно не отличались от контрольных, суммарная окислительная активность сыворотки крови оставалась высокой.

Максимальные значения интенсивности хемилюминесценции при поступлении регистрировались у больных со стерильным панкреонекрозом (см. рис. 1). Уровень $I_{\max}$ в течение 1-й недели стационарного лечения превышал показатели возрастной нормы более чем в 7 раз и достоверно снижался только к 21-м суткам на фоне традиционной терапии.

У больных с инфицированным панкреонекрозом обращало на себя внимание крайне низкое значение интенсивности хемилюминесценции (см. рис. 1), независимо от пола и возраста больного, не превышавшее 30 мВ. Коэффициент K в этой группе оставался более чем в 2 раза ниже по сравнению с показателями возрастной нормы в течение всего времени исследования. Критерием

¹ Патент на изобретение № 2319150 (РФ). Способ диагностики инфицированного панкреонекроза / О.В.Теплякова, С.В.Якимов, О.С.Мешкова и др.—Заявл. 24.10.2006 г. № 2006137620/15; опублик. Бюл.—2008.—№ 7.

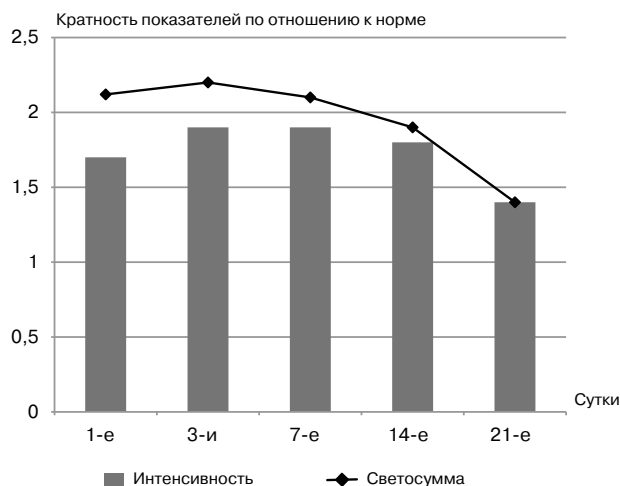


Рис. 2. Параметры перекисной резистентности эритроцитов крови больных с панкреонекрозом при благоприятном течении заболевания.

разрешения инфекционного процесса у больных с панкреонекрозом явилось увеличение содержания гидроперекисей в сыворотке крови (в 3,8 раза по показателю $I_{\max}$) и повышение суммарной антиокислительной активности по данным хемилюминесцентного анализа.

По современным представлениям, процесс свободнорадикального окисления носит физиологический характер и всегда сопровождает процессы жизнедеятельности здоровой клетки [5, 12, 14, 15]. Поэтому регистрируемые нами у больных с инфицированным панкреонекрозом глубокие нарушения окислительного гомеостаза уже в ранние сроки заболевания сигнализируют о массивном объеме некроза, формировании суперантигена и присоединении бактериального инфицирования, требующих высокого расхода активных форм кислорода.

Хемилюминесцентный анализ проспективно использован нами в комплексной диагностике инфицированного панкреонекроза у 55 больных с различными формами деструктивного панкреатита. Значение амплитуды вспышки менее 30 мВ, а коэффициента К менее 0,056 у.е. в течение 1-й недели стационарного лечения наблюдалось у 28 пациентов, при этом у 25 из них впоследствии бактериологически подтвержден инфицированный панкреонекроз.

Доминирующей микрофлорой инфицированного панкреонекроза явились условно-патогенные представители грамотрицательного спектра. Встречались следующие микробные ассоциации: *Acinetobacter baumannii* и *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii* и *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* и *Klebsiella pneumoniae*,

Proteus vulgaris и *Candida sp.* Диагностическая чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов предлагаемого способа диагностики инфицированного панкреонекроза составили соответственно 92,5; 83,7; 84,1 и 92,3%.

Достоверных отличий показателей перекисной резистентности эритроцитов у больных со стерильным и инфицированным панкреонекрозом выявлено не было. Панкреонекроз сопровождался стойкими изменениями в структуре мембраны клетки, что приводило к более выраженным изменениям показателей перекисной резистентности. Уже при поступлении в стационар $I_{\max}$ в 1,7 раза, а светосумма в 2,1 раза превышали показатели возрастной нормы. Минимальная резистентность эритроцитов наблюдалась при деструктивных формах острого панкреатита сразу после выполнения оперативного вмешательства. При этом наибольшее значение светосуммы совпадало с пиком интенсивности хемилюминесценции (рис. 2).

В течение послеоперационного периода у больных с деструктивным панкреатитом при благоприятном течении заболевания происходило повышение резистентности эритроцитов, параметры перекисной и антиоксидантной защиты приближались к нормальным на 20-е сутки.

У больных, умерших от панкреонекроза, в послеоперационном периоде регистрировался спад интенсивности хемилюминесценции эритроцитов на фоне двукратного увеличения светосуммы, что свидетельствовало о дестабилизации эритроцитарных мембран (рис. 3). В дальнейшем у этих больных тенденции к увеличению перекисной резистентности эритроцитов не наблюдалось.

Разработанная нами система диагностики и прогнозирования течения деструктивных форм острого панкреатита по оценке параметров активированной хемилюминесценции сыворотки крови и эритроцитов в комплексе с интегральной оценкой тяжести острого панкреатита по шкале В.Б.Красноголова представляла возможность своевременно корректировать тактику лечения на ранних сроках заболевания. При выявлении критериев инфицированного панкреонекроза расширяли объем интенсивной терапии, включающий усиленную детоксикацию и антибактериальную терапию, коррекцию расстройств микроциркуляции, иммунокоррекцию, нутритивную поддержку, лечение органных дисфункций.

Диагноз панкреонекроза являлся абсолютным показанием к назначению антибактериальной терапии. Требованием, предъявляемым к антибактериальным препаратам для системной антибиотикотерапии, являлось воздействие на весь спектр возможных грамотрицательных и грамположительных возбудителей панкреатоген-

ной инфекции, а также способность селективно проникать в ткани поджелудочной железы через гематопанкреатический барьер [9].

Во 2-й группе основанием к раннему назначению панкреатотропных антибактериальных препаратов широкого спектра: цефалоспоринов третьего—четвертого поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефепим) или фторхинолонов (левофлоксацин, пефлоксацин) в сочетании с метронидазолом, монотерапией карбапенемами являлась регистрация хемилюминесцентных критериев развития инфицированного панкреонекроза. При отсутствии последних с профилактической целью назначались полусинтетические пенициллины (амоксиклав, ампициллин); аминогликозиды (тобрамицин, канамицин, амикацин), цефалоспорины второго—третьего поколений.

Хирургическая стратегия при панкреонекрозе во всех случаях предусматривала мобилизацию и удаление очагов некротической деструкции в поджелудочной железе и забрюшинном пространстве, отграничение некротических зон от свободной брюшной полости, обеспечение адекватного оттока экссудата. Использование в комплексной диагностике метода хемилюминесцентного анализа, а также прогнозирование распространенности панкреонекроза с помощью шкалы В.Б.Красногова позволило дифференцировать операционный доступ и объем вмешательства (табл. 2).

Во 2-й группе при диагностированном стерильном панкреонекрозе выполнялись в основном видеолaparоскопические вмешательства, направленные на эвакуацию содержимого и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости. У больных с инфицированным панкреонекрозом после оценки предположительного объема некроза с помощью прогностической шкалы В.Б.Красногова при сумме баллов менее 5 производили операции из мини-доступа, более и равной 5 — операции из верхнесрединного лапаротомного доступа с абдоминализацией поджелудочной железы, проточно-промывным дренированием и марсупиа-

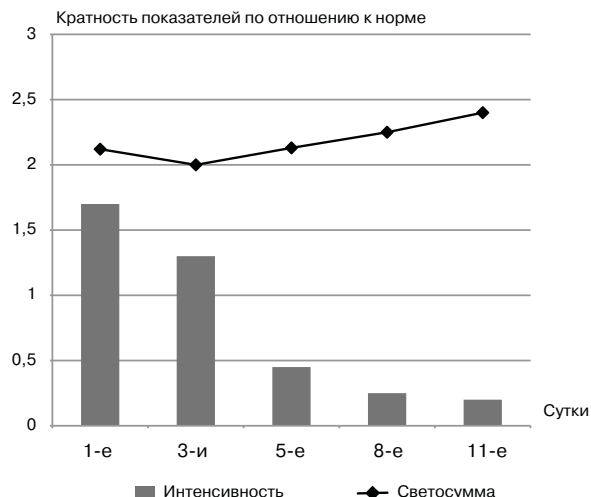


Рис. 3. Параметры перекисной резистентности эритроцитов крови больных с панкреонекрозом при неблагоприятном течении заболевания.

лизацией сальниковой сумки, назоинтестинальным дренированием.

Операции при панкреонекрозе выполнялись однократно, а также в режиме релапаротомий: «программируемых» и «по требованию». У больных 1-й группы при отсутствии эффективных критериев прогнозирования течения заболевания, высокой травматичности операций оперативное пособие стремились ограничить однократным вмешательством, которое включало бы весь запланированный объем. В процессе лечения у 11 (39,3%) пациентов возникла необходимость в повторных операциях, 9 пациентов оперированы дважды, 2 — трижды. Релапаротомии носили характер «по требованию», выполнялись спустя 7 сут и более от первичного вмешательства, заключались в санации инфицированных полостей, дополнительном дренировании различных отделов брюшной полости и забрюшинного пространства (у 6), некрсеквестрэктомии (у 4), а также устранении таких осложнений, как эвентрация (у 1), аррозивное кровотечение (у 2).

Таблица 2

Характер оперативного вмешательства у больных с панкреонекрозом

Объем операции	1-я группа (n=28)	2-я группа (n=55)
Видеолaparоскопия, санация, дренирование сальниковой сумки, брюшной полости (по показаниям — холецистэктомия)	6 (21,4%)	27 (49,1%*)
Мини-лапаротомия, некрсеквестрэктомия, абдоминализация поджелудочной железы, оментобурсостомия (по показаниям — холецистэктомия, холедохо/ холецистостомия)	4 (14,3%)	15 (27,3%*)
Верхнесрединная лапаротомия, некрсеквестрэктомия, абдоминализация поджелудочной железы, оментобурсостомия (по показаниям — холецистэктомия, холедохо/ холецистостомия), дренирование брюшной полости, назоинтестинальная интубация	18 (64,3%)	13 (23,6%*)

* Достоверность различий по сравнению с показателем 1-й группы при $p < 0,05$; в скобках — %.

У больных 2-й группы улучшение диагностики инфицированного панкреонекроза (ИПН) позволило ограничить показания к обширным и травматичным одномоментным вмешательствам и расширить показания к этапным хирургическим санациям. Программированные хирургические санации были выполнены у 12 пациентов: у 5 — одна релапаротомия, у 3 — две, еще у 3 — три, один пациент перенес четыре программированные операции.

Расширение показаний к программированным санациям не позволило, тем не менее, полностью отказаться от релапаротомий «по требованию». Всего релапаротомии «по требованию» выполнены у 3 пациентов, в том числе у одного, которому проводились программированные санационные релапаротомии. Показаниями к релапаротомиям «по требованию» явились аррозивные кровотечения, некроз ободочной кишки, нарастающая эндогенная интоксикация.

Учет разработанных критериев прогноза ИПН и изменение тактики лечения больных с острым деструктивным панкреатитом позволили уменьшить послеоперационную летальность с 32,1 до 23,6%. Структура летальности не имела достоверных различий в группах. Наиболее частыми причинами смерти у больных в ранние сроки явились полиорганная недостаточность, в поздние — абдоминальный сепсис.

Частота развития гнойных осложнений составила 39,3% в 1-й группе, 25,5% — во 2-й группе больных. При этом в 1-й группе у 2 больных одновременно наблюдалось сочетание разлитого гнойного перитонита с аррозивным кровотечением, эвентрацией.

Выводы. 1. Критериями, указывающими на развитие инфицированного панкреонекроза, являются значения максимальной интенсивности хемилюминесценции сыворотки менее 30 мВ, коэффициента К менее 0,056 у.е. Критериями неблагоприятного прогноза заболевания является спад интенсивности хемилюминесценции эритроцитов на фоне двукратного увеличения светосуммы и отсутствие тенденции к увеличению перекисной резистентности эритроцитов в динамике заболевания.

2. Совершенствование комплексной диагностики и прогнозирования течения тяжелых форм панкреонекроза позволило рационализировать хирургическую тактику, сократить количество одномоментных травматичных операций, уменьшить уровень послеоперационной летальности с 32,1 до 23,6%.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Гольцов В.Р. Современные представления о тактике лечения острого панкреатита // Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения заболеваний органов брюшной полости: Сб. статей.—СПб., 2005.—С. 127–129.
2. Бебуришвили А.Г., Михин С.В., Спиридонов Е.Г. Клиническая эффективность сандостатина и октреотида в хирургической панкреатологии // Хирургия.—2002.—№ 10.—С. 50–52.
3. Борисов А.Е., Кубачев К.Г., Глобин А.В. и др. Острый билиарный панкреатит // Анн. хир. гепатол.—2008.—№ 3.—С. 213.
4. Буткевич А.Ц., Чадаев А.П., Лапин А.Ю., Свиридов С.В. Открытые дренирующие операции в хирургическом лечении распространенного инфицированного панкреонекроза.—М.: Граница, 2007.—390 с.
5. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН.—1998.—№ 7.—С. 43–51.
6. Лысенко М.В., Урсов С.В., Пасько В.Г. и др. Дифференцированная лечебно-диагностическая тактика при остром панкреатите.—М.: ГВКГ им. Н.Н.Бурденко, 2007.—202 с.
7. Пасечник И.Н. Окислительный стресс и критические состояния у хирургических больных // Вестн. интенсив. тер.—2004.—№ 3.—С. 27–31.
8. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Острый панкреатит.—М.: Профиль, 2007.—336 с.
9. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З. Панкреонекроз и панкреатогенный сепсис. Состояние проблемы // Анн. хир.—2003.—№ 1.—С. 12–19.
10. Толстой А.Д., Панов В.П., Краснорогов В.Б. и др. Парапанкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение.—СПб.: Ясный Свет, 2003.—256 с.
11. Beger H.G., Matsuno S., Cameron J.L. Diseases of the Pancreas: Current, Surgical, Therapy.—Berlin: Heidelberg, 2008.—949 p.
12. Betteridge D.J. What is oxidative stress? // Metabolism.—2000.—Vol. 49, Suppl. 1.—P. 3–8.
13. Forsmark C.E. Pancreatitis and its complications.—New Jersey: Humana Press, 2005.—338 p.
14. McCord J.M. The evolution of free radicals and oxidative stress // Am. J. Med.—2000.—Vol. 108.—P. 652–659.
15. Winterbourn C.C., Buss I.H., Chan T.P. et al. Protein carbonyl measurements show evidence of early oxidative stress in critically ill patients // Crit. Care Med.—2000.—Vol. 28.—P. 143–149.

Поступила в редакцию 13.03.2009 г.

Yu.S.Vinnik, S.V.Miller, O.V.Teplyakova

IMPROVEMENT OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS AND PROGNOSTICATION OF THE COURSE OF DESTRUCTIVE FORMS OF ACUTE PANCREATITIS

A complex dynamic investigation of the state of oxidative homeostasis in patients with different forms of acute pancreatitis has shown that a reliable reduction of the indices of maximal intensity of chemiluminescence and the coefficient of blood serum antioxidative activity can be considered as an additional criterion for early diagnosis of infected pancreatonecrosis. The absence of a tendency to increased peroxide erythrocyte resistance in the postoperative period in pancreatonecrosis patients speaks of unfavorable prognosis of the disease. Improvement of differential diagnostics allows optimization of the surgical strategy and minimization of the number of early traumatizing surgical interventions.