

Вопросы лечебно-диагностической тактики и прогнозирования септических осложнений при остром деструктивном панкреатите

В.А. Скутова, С.Ю. Абросимов, С.А. Касумьян, Ю.Я. Чайковский

Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

В статье представлены данные анализа диагностической и лечебной тактики при остром деструктивном панкреатите у 25 пациентов, госпитализированных в Клиническую больницу скорой медицинской помощи г. Смоленска в период 2008–2011 гг. Обоснована возможность использования морфологических и мор-

фометрических параметров печени в качестве прогностического фактора течения острого деструктивного панкреатита и одного из критериев в выборе тактики ведения пациентов.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, диагностика, лечение, осложнения, прогностический фактор.

Diagnosis, Treatment Strategy, and Predictors of Septic Complications in Necrotizing Pancreatitis

V.A. Skutova, S.Yu. Abrosimov, S.A. Kasumian, Yu.Ya. Tchaikovskiy

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Analysis of diagnosis and treatment strategies in 25 patients with necrotizing pancreatitis hospitalized to Emergency Care Clinical Hospital (Smolensk) over the period of 2008–2011 is presented in this paper. Rationale for the use of morphologic and morphometric hepatic

parameters as a predictor of complications in necrotizing pancreatitis and a criterion guiding a choice of management strategy is also provided.

Key words: necrotizing pancreatitis, diagnosis, treatment, complications, predictor.

Введение

Тактика лечения пациентов с *острым деструктивным панкреатитом* (ОДП) в настоящее время является актуальной проблемой экстренной хирургии. В России уровень заболеваемости *острым панкреатитом* (ОП) находится в пределах 20–80 случаев на 100 тыс. населения. У 15–30% больных регистрируются тяжелые деструктивные формы ОП.

При этом, несмотря на проведение комплексных мероприятий интенсивной терапии в полном объеме, инфицирование очагов панкреонекроза отмечается, по мнению ряда отечественных авторов, в 40–50% случаев ОДП. Летальность при ОДП составляет 25–40%, возрастая при наличии инфекционных и системных осложнений до 82%. До 80% причин смерти пациентов с ОДП обусловлены инфекционными процессами в брюшной полости и забрюшинном пространстве, а также системными инфекционными осложнениями. Важным социальным фактором является преобладание среди пациентов с данной патологией людей молодого и среднего трудоспособного возраста [1–4].

Контактный адрес:
Валерия Александровна Скутова
Эл. почта: skutova.valery@yandex.ru

В странах Европы и США показатели заболеваемости ОП и летальности занимают более низкий уровень и в течение последних 5 лет остаются стабильными. Для сравнения, ежегодно в США регистрируется около 17 случаев ОП на 100 тыс. населения. Число госпитализированных пациентов достигает 100 тыс. в год, из них в 20% случаев процесс имеет тяжелый, деструктивный характер. Летальность среди госпитализированных пациентов со стерильным ОДП достигает 10%, при инфицировании панкреонекроза этот показатель возрастает до 30%. Около 2 тыс. пациентов ежегодно погибают от осложнений ОДП [5, 6].

Тяжесть течения ОДП ассоциируется с этиологией процесса, длительностью догоспитального этапа (т.е. сроком обращения пациента за медицинской помощью от начала клинических проявлений заболевания), наличием, активностью и тяжестью сопутствующих заболеваний, местными и системными факторами, а также с объемом и эффективностью осуществляемых диагностических и лечебных мероприятий.

Таким образом, крайне важной является возможность прогнозирования тяжести дальнейшего клинического течения заболевания, вероятности развития деструктивных и инфицированных форм. Одной из проблем при этом является отсутствие оптимальных объективных критериев для раннего прогнозирования. Для идентификации некроза и инфицирования ткани поджелудочной железы в настоящее время доступно применение большого числа биохимических маркеров, таких как С-реактивный белок, прокальцитонин, кальций, ИЛ-10, ИЛ-18, глюкоза, фосфолипаза А2, карбоксипептидаза, трипсиноген и др. При определении распространенности деструктивных изменений поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки высокоинформативным инструментальным методом является компьютерная томография с последующей балльной оценкой площади некроза железы с применением шкалы Balthazar. Однако при помощи указанных критериев представляется возможной лишь опосредованная оценка состояния поджелудочной железы в конкретный момент времени, но не долгосрочное прогнозирование течения заболевания и его осложнений.

Для оценки тяжести состояния пациентов в мировой клинической практике наибольшее распространение получили интегральные методики, основанные на анализе совокупности объективных клинических показателей и лабораторных данных (Ranson, Glasgow, APACHE II, SAPS, MODA, SOFA). Эти критерии и шкалы применимы также и для пациентов с ОДП. Но они являются достаточ-

но трудоемкими, а зачастую и неприменимыми в условиях ургентной хирургии стационаров общего профиля в связи с отсутствием необходимого для оценки с помощью шкал объема биохимических параметров в соответствующие сроки.

Цель и задачи настоящего исследования: анализ этиологических факторов ОДП у пациентов, госпитализированных в хирургические отделения Клинической больницы скорой медицинской помощи (КБСМП) г. Смоленска, адекватности и информативности различных диагностических методов при проведении антимикробной и системной терапии, определение наиболее частых осложнений панкреонекроза, а также определение объективных морфологических и морфометрических параметров печени у пациентов с ОДП для прогнозирования течения заболевания.

Материал и методы исследования

В хирургических отделениях КБСМП в период с 2008 по 2011 гг. находились на лечении 25 пациентов с тяжелым ОДП. Большую часть пациентов (15) составляли мужчины. Возраст пациентов варьировал от 31 до 86 лет, в среднем $49,3 \pm 5,4$ года.

Комплексное обследование включало клинические данные, стандартные диагностические лабораторные (общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ содержимого брюшной полости на амилазную активность, бактериологический анализ содержимого брюшной полости и забрюшинного пространства, газовый состав крови) и инструментальные методы исследования: *ультразвуковое исследование (УЗИ), спиральную компьютерную томографию (СКТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ)*. Проводилась балльная оценка тяжести состояния больных с применением интегральных шкал Ranson и APACHE II (при лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии КБСМП).

Дополнительно у пациентов проводился анализ данных биопсийного и аутопсийного материала печени при морфометрии в рамках гистологического и иммуногистохимического исследований. Интраоперационные и чрескожные биопсии печени выполнялись после получения письменного информированного согласия больного на участие в исследовании. Все манипуляции проводились в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (Good Clinical Practice – GCP) ГОСТ РФ 52379-2005.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства в В-режиме осуществлялось всем

пациентам при поступлении в стационар и в процессе лечения на аппарате Medison с датчиком 3,5 МГц.

СКТ по стандартной методике выполнена 18 пациентам при нахождении в стационаре.

Биоптаты печени у пациентов были получены при лапароскопическом или открытом оперативном вмешательстве (краевая эксцизионная биопсия из 4- и 3-го сегментов по С. Couinaud), а также при чрескожной прицельной пункционной биопсии печени с использованием автоматической биопсийной системы ProMag Ultra I2,5 (под контролем УЗИ или лапароскопа). Фиксация биопсийного материала осуществлялась в 10% нейтральном забуференном растворе формалина. Окраска гистологических срезов гематоксилином и эозином выполнялась по стандартной методике, иммуногистохимическая обработка проводилась при инкубации с моноклональными «ready to use» антителами фирм Spring и Monosan: CD79 α (клон SP18) для идентификации В-лимфоцитов (В-Lm), CD68 (клон 514Н12) – для определения маркеров макрофагов (МФ). Параллельные срезы толщиной 5 мкм подвергались световой микроскопии с увеличением $\times 400$ с последующей автоматизированной обработкой результатов при использовании компьютерной программы для анализа изображений «ВидеоТест 4.0» в пределах «монослоя» [8].

При обработке информации применена классификация острого панкреатита и его осложнений, предложенная В.С. Савельевым и соавторами на IX Всероссийском съезде хирургов в г. Волгограде (2000 г.). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни.

Оценка лечебных мероприятий при нахождении пациентов с ОДП в хирургическом отделении и в отделении реанимации и интенсивной терапии проводилась с применением стандартов оказания медицинской помощи, а также с учетом рекомендаций ведущих клиник России [9,10].

Результаты исследования и их обсуждение

Продолжительность стационарного этапа лечения пациентов варьировала от 1 до 132 суток. Летальность составила 24% (6 больных). Смерть 1 пациентки произошла в течение первых суток с момента госпитализации, что связано с поздним обращением за медицинской помощью, крайне тяжелым состоянием на момент поступления в стационар, обусловленным наличием шока и полиорганной недостаточности. Распределение больных ОДП в зависимости от сроков поступления в КБСМП от начала клинических проявлений заболевания представлено на рис. 1.

В роли возможного этиологического фактора заболевания интоксикация (злоупотребление алкоголем и его суррогатами) была отмечена у 10 больных, патология билиарного тракта, по заключениям УЗИ и интраоперационным данным, выявлена у 8 пациентов, сочетанное действие алкогольной интоксикации и тупой травмы живота – у 3, сочетание патологии билиарного тракта и интоксикации – у 2, этиология ОДП не была установлена в 2 наблюдениях. При этом систематические злоупотребления алкоголем в анамнезе были отмечены у 7 пациентов.

Определение объема диагностических и лечебных мероприятий проводилось с учетом тяжести состояния больного и динамики патологического процесса со стороны поджелудочной железы. При анализе тяжести состояния пациентов с ОДП на момент поступления в стационар и через 48 часов после госпитализации с использованием шкалы Ranson оценка в 4–6 баллов получена у 6 больных. Важно отметить, что применение систем интегральной оценки Ranson и APACHE II в условиях хирургического стационара КБСМП было возможно не во всех случаях в связи с отсутствием необходимых биохимических исследований и определения газового состава крови в регламентированные для данных систем сроки. При поступлении пациента в стационар в выходные дни эти исследования были труднодоступными и осуществлялись только в отделении реанимации и интенсивной терапии. Оценочные показатели по шкале APACHE II составляли от 3 до 27 баллов.

В доинфекционную фазу заболевания у пациентов отмечены следующие осложнения ОДП (в том числе в сочетании у одного и того же больного): парапанкреатический инфильтрат – в 19 случаях, ферментативный перитонит – в 10, асептическая

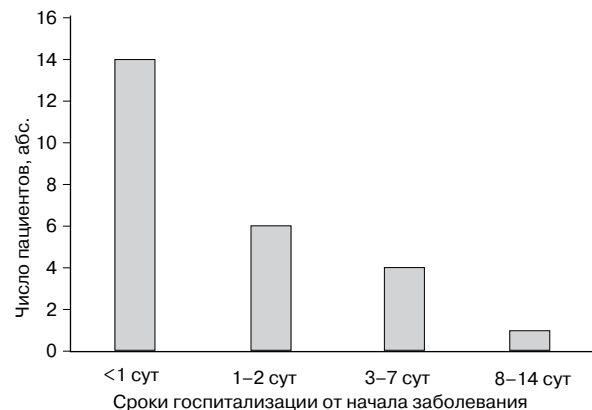


Рис. 1. Распределение больных ОДП в зависимости от сроков поступления в КБСМП от начала клинических проявлений.

флегмона забрюшинного пространства различной распространенности – в 6, стерильная псевдокиста – в 3. При инфицировании имели место следующие гнойно-септические осложнения со стороны брюшной полости и забрюшинного пространства: септическая флегмона забрюшинной клетчатки – в 10 клинических наблюдениях, панкреатогенные абсцессы – в 6, фибринозно-гнойный перитонит – в 3, кишечные свищи – в 3, аррозивные кровотечения – в 2, инфицированные псевдокисты поджелудочной железы – в 2. Осложнения системного характера (эндотоксический и инфекционно-токсический шок, полиорганная недостаточность) отмечены у 9 пациентов.

Основными направлениями лечения пациентов с ОДП определены интенсивная поддерживающая терапия, профилактика прогрессирования и распространения некроза поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки, инфицирования некротических очагов, а также профилактика полиорганной недостаточности [5, 6].

При тяжелом ОДП первичными мероприятиями интенсивной терапии как в условиях хирургического отделения, так и при нахождении пациента в специализированном отделении реанимации являлись:

1) детоксикация, восстановление реологических свойств крови, возмещение плазмопотери (при контроле суточного диуреза, электролитного состава крови, динамики азотистых соединений, белка и ферментов печени);

2) функциональное «выключение» экзокринной активности поджелудочной железы с помощью антисекреторной терапии;

3) коррекция респираторных, гемодинамических, неврологических нарушений, обусловленных эндотоксикозом и сопутствующей патологией;

4) антиферментная терапия с гистопротективной целью;

5) антиоксидантная и антигипоксикантная терапия, исходя из того, что крайне тяжелый ОДП является показанием к экстракорпоральным методам детоксикации (серийный лечебный плазмаферез с последующей плазмозаменой), а также применение дренирования брюшной полости при лапароскопии и декомпрессии забрюшинной клетчатки и билиарного тракта;

6) антибактериальная терапия.

Для проведения антисекреторной терапии использовались следующие препараты: октреотид в суточной дозе 300 мкг подкожно (применялся у 6 пациентов), фамотидин (у 23 больных в суточной дозе до 80 мг внутривенно), 5% раствор 5-фторурацила (у 13 пациентов в суточной дозе 5 мл раствора внутривенно). Для проведения антиферментной терапии у 11 больных использован аprotинин.

Согласно проекту стандартов оказания медицинской помощи пациентам с ОДП, проведение антибактериальной терапии осуществлялось с применением препаратов широкого спектра действия, создающих эффективную бактерицидную концентрацию в ткани поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатке в отношении большинства возбудителей инфекции при панкреонекрозе. Назначение антибактериальных препаратов выполнялось эмпирически (стартовая терапия – при наличии гнойно-септических осложнений, а также в течение первой недели заболевания при высоком риске инфицирования некротических очагов), а затем целенаправленно с учетом данных бактериологического исследования и определения чувствительности возбудителей к антибиотикам, выделенных из биологического материала, полученного

Применение антибактериальных препаратов в лечении пациентов с ОДП при стартовой и целенаправленной терапии

Препараты	Эмпирическая терапия (n=22)		Целенаправленная терапия (n=18)	
	монотерапия	в составе комбинации	монотерапия	в составе комбинации
Цефотаксим	–	3	–	3
Цефтриаксон	2	5	–	4
Цефепим	–	5	–	6
Ципрофлоксацин	1	5	–	11
Меропенем	–	–	6	–
Метронидазол	–	19	–	24
Цефалоспорины III–IV поколений + метронидазол		14		13
Ципрофлоксацин + метронидазол		5		11

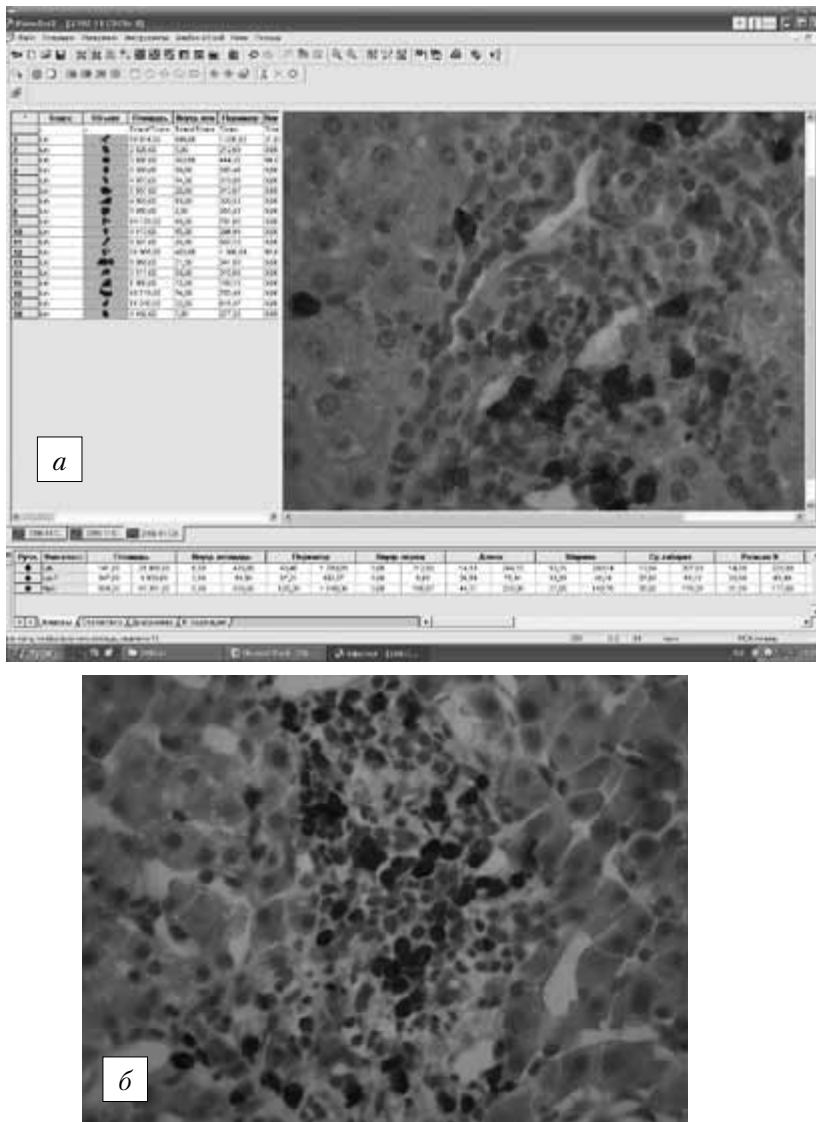


Рис. 2. Морфометрическое исследование гистологического микропрепарата печени с применением результатов иммуногистохимии и обработкой в системе анализа изображений «ВидеоТест 4,0». Обработка CD79α, световая микроскопия на увеличении ×400, методика автоматического определения площади, занимаемой В-Lm перипортальных зон при стерильном (а) и инфицированном (б) ОДП.

как интраоперационно (содержимое сальниковой сумки, забрюшинного пространства, инфицированный выпот из брюшной полости), так и в послеоперационном периоде при анализе отделяемого по улавливающим и двухпросветным дренажам из сальниковой сумки, забрюшинного пространства и брюшной полости [7, 10].

Антибактериальная терапия проводилась с использованием антибиотиков с умеренной и высокой пенетрирующей способностью в отношении ткани поджелудочной железы [11] и обладающих значимым для всех этиологических агентов спек-

тром: цефалоспоринов III–IV поколений, фторхинолонов (ципрофлоксацин), карбапенемов (меропенем). Преимущественно использовалась комбинированная антибактериальная терапия: цефалоспорины в сочетании с метронидазолом, фторхинолоны с метронидазолом (таблица).

Динамика лабораторных данных не всегда соотносилась с характером течения заболевания, что позволяло определять состояние пациента в конкретный момент времени, но не обеспечивало задачи прогнозирования гнойно-септических осложнений.

Среди визуализирующих методов наиболее информативным методом диагностики при контроле за эффективностью проводимого лечения и выявлением осложнений, требующих хирургического вмешательства, являлась компьютерная томография. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, выполняемое при поступлении больного в стационар, в 7 случаях было неинформативным для диагностики основного патологического процесса и требовало повторного (контрольного) исследования. Не представлялось возможным однозначно судить об инфицированности очага деструкции по клиническим данным, результатам КТ, УЗИ и лабораторных исследований.

В качестве дополнительного верифицирующего метода применялись результаты иммуногистохимического исследования на материале печени (рис. 2–3). В зависимости от размеров биоптата анализу подвергалось от 3 до 10 полей зрения.

При исследовании печени пациентов было отмечено соответствие фазы патологического процесса в поджелудочной железе и относительной площади, занимаемой В-Lm в составе перипортальных зон, а также относительной площади МФ паренхимы долек. При расчетах использована следующая формула:

$$A = \frac{\sum_{i=1}^n A_i}{n \times S} \times 100\%,$$

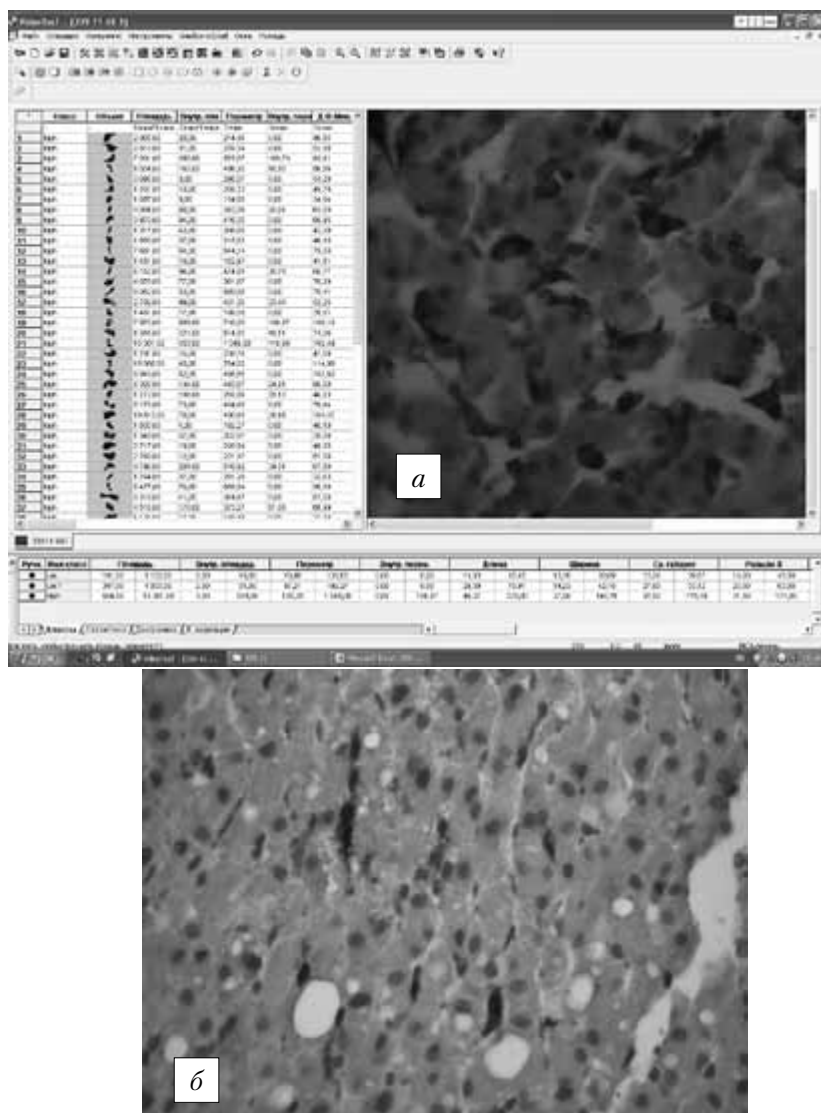


Рис. 3. Макрофагальная инфильтрация паренхимы печени в доинфекционной фазе ОДП (а) и в фазе гнойно-септических осложнений (б). Обработка CD68, световая микроскопия на увеличении $\times 400$, методика автоматического определения площади МФ паренхимы долек.

где A — относительная площадь, занимаемая анализируемыми клеточными элементами (в %), A_i — значение абсолютной площади анализируемых клеток в поле зрения i (в пикселях), n — количество исследованных полей зрения в микропрепарате (в ед.), S — общая площадь поля зрения (в пикселях).

При стерильном панкреонекрозе значения относительной площади, занимаемой В-Лм перипортальных областей в микропрепарате, составляли от

0,43 до 1,14%. В фазу гнойно-септических осложнений аналогичный показатель находился в интервале от 1,41 до 4,93%. При оценке относительной площади МФ паренхимы долек в фазу стерильного ОДП получены значения от 0,89 до 2,95%, в фазу гнойно-септических осложнений — от 4,67 до 9,52%. Различие между уровнями признаков (по В-Лм и МФ) в выборках согласно критерию Манна–Уитни являлось достоверным при уровне статистической значимости 1%.

Заключение

Преобладание алкогольных интоксикаций в этиологии ОДП является неблагоприятным в социальном отношении моментом. Высокая социальная значимость ОП требует поиска новых решений для ранней профилактики и диагностики осложнений данного заболевания, а также прогнозирования его течения. Среди стандартных визуализирующих методов исследования при контроле за эффективностью лечения и выявлением осложнений, требующих хирургического вмешательства, является компьютерная томография. В отдельных случаях такие морфометрические параметры печени, как относительная площадь интрапаренхиматозной макрофагальной инфильтрации и В-лимфоцитов перипортальных зон, могут быть использованы как важные маркеры тяжести деструктивного процесса

в поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке, а также развития гнойно-септических осложнений. Это позволяет использовать данные признаки в качестве критерия при выборе тактики ведения пациентов для своевременной коррекции лечебных мероприятий у пациентов с неясным прогнозом развития заболевания (по данным других клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования) [13].

Литература

1. Багненко С.Ф., Курыгин А.А., Синченко Г.И. Хирургическая панкреатология. Санкт-Петербург: Речь; 2009.
2. Гостищев В.К., Глушко В.А. Панкреонекроз и его осложнения, основные принципы хирургической тактики. Хирургия 2003; (3):50-4.
3. Иванов Ю.В. Острый панкреатит. Как выйти из замкнутого круга? Медицинская газета 2012; (35):10.
4. Лузганов Ю.В., Островская Н.Е., Ягубова В. А., Шкиря К.С. Дифференциальная диагностика и принципы терапии различных форм панкреатита и панкреонекроза. Русский медицинский журнал 2005; 13(27):12-7.
5. Stevens T., Conwell D.L. Acute pancreatitis. The Cleveland Clinic Foundation 2009. Available from: URL: <http://www.clevelandclinimed.com/medicalpubs/diseasemanagement/gastroenterology/acute-pancreatitis.htm>
6. Swaroop V.S., Chart S.T., Clain J.E. Severe acute pancreatitis. JAMA 2004; 291(23):2865-8.
7. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. 2003. Available from: URL: http://gut.bmj.com/content/54/suppl_3/iii1.full
8. Скутова В.А. Создание монослоя при обработке изображений гистологических микропрепаратов в рамках программы «ВидеоТест 4.0». Удостоверение на рационализаторское предложение №1558 от 18.11.2011.
9. Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Сухарев В.Ф. Протоколы диагностики и лечения острого панкреатита. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им.И.И. Джанелидзе. Ассоциация хирургов Санкт-Петербурга; 2004.
10. Савельев В.С. Стандарты лечения и диагностики деструктивного панкреатита. Москва; проект Российского государственного медицинского университета с учетом данных анкетирования хирургических клиник РФ. Available from: URL: <http://doctormedicin.narod.ru/TEXT/pancreatit.htm>
11. J. Iovanna. Pancreatology. From bench to bedside. Marseille: Springer, 2009.
12. Скутова В.А. Альтернативный метод верификации инфицирования некроза ПЖ и забрюшинной клетчатки при ОДП. Удостоверение на рационализаторское предложение №1564 от 25.06.2012.