

УДК 616.37-002-089

О.М. Литвиненко, І.В. Гомоляко, А.С. Калюжка

АЛЬТЕРНАТИВНИЙ МЕТОД ПРОГНОЗУВАННЯ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова НАМН України, Київ

Досліджено зміни в системі нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові 26 хворих на різні форми гострого панкреатиту. Встановлено відповідності між результатами прогнозу гострого панкреатиту за шкалами Ranson та APACHE II та за структурно-функціональним станом системи нейтрофільних гранулоцитів. Перевагами нової методики оцінки є технологічність, швидкість, чутливість і об'єктивність. Запропонований метод є перспективним для прогнозування перебігу та моніторингу ускладнених форм гострого панкреатиту. Його використання полегшить стратифікацію хворих за тяжкістю стану та вибір тактики лікування.

Ключові слова: гострий панкреатит, нейтрофільні гранулоцити, прогнозування перебігу.

Кількість хворих на гострий панкреатит постійно збільшується. Його частка складає 4,7-15,6% серед гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини, а летальність – 20-70% [1,6,9]. До сьогоднішнього дня не існує єдиних загальноприйнятих поглядів на вибір лікувальної, в тому числі і хірургічної, тактики, оскільки особливістю ГП є формування різних за тяжкістю станів і різних клініко-морфологічних форм захворювання [2, 4, 6]. Спектр основних варіантів запального та некротичного процесу широко варіює від інтерстиціального панкреатиту до ускладнених форм стерильного та інфікованого панкреонекрозу. Системна запальна реакція і поліорганна дисфункція/недостатність при панкреонекрозі визначають інтегральну тяжкість стану хворого, прогноз захворювання та вибір оптимальної тактики лікування [10].

В хірургії ГП найбільш важливим питанням залишається оцінка тяжкості стану хворого та вибір терміну хірургічного втручання [1, 3, 9]. В комплексній оцінці ступеню важкості стану хворого ГП використовують різні за точністю, складністю і тривалістю виконання діагностичні методики – шкали, які базуються на клініко-лабораторних (системи-шкали Ranson, Glasgow, APACHE II, MODS, SOFA) та біохімічних (С-реактивний білок, інтерлейкіни, прокальцитонін) дослідженнях.

Останнім часом в літературі з'явилися дані про можливість використання цитометрії нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові для діагностики і прогнозування критичних станів [3, 5, 9]. Нейтрофільні гранулоцити – фагоцитуючі клітини, які належать до най-

більш філогенетично давньої ланки імунітету. Вони є універсальними індикаторами будь-яких змін гомеостазу, важливою ланкою в ініціації імунних реакцій і від ефективної дії НГ значною мірою залежить рівень неспецифічної резистентності організму. Різнобічний, потужний ефекторний потенціал НГ забезпечує реалізацію їх захисних функцій і визначається здатністю клітин до швидкої перебудови метаболізму, активації мембранних структур, утворення високоактивних оксидантів, активації бактерицидного ферменту азурофільних гранул НГ – міелопероксидази. За умов запальної патології може спостерігатись або активація НГ або зниження їх функціональної активності, що знаходить своє відображення в змінах структурних характеристик НГ [3, 7].

Метою роботи стала розробка нового методу оцінки та прогнозування тяжкості перебігу ГП для вибору найбільш раціональної хірургічної тактики лікування хворих на різні форми ГП, а також співставлення його ефективності з ефективністю існуючих систем-шкал.

Матеріал та методи

Проаналізовано результати обстеження 65 хворих на різні форми ГП, з них прооперовано 28 (43,1%). У 37 (56,9%) пацієнтів консервативне лікування було ефективним. Вік хворих від 18 до 82 років; чоловіків – 45(69,2%), жінок – 20 (30,8%). Померло: 1 хворий без операції (1,54%); 9 (13,9%) хворих після операції.

Серед пацієнтів біліарна патологія виявлена у 34, аліментарний фактор – у 23, травма ПЗ – у 3, ідіопатична форма ГП – у 5 хворих. У 13 хворих діагностовано тотальне ураження

ПЗ, у 22 – субтотальне та у 30 – часткове ураження.

Клінічну форму ГП визначали згідно класифікації Атланта (1992). Легку форму (набряковий панкреатит) було діагностовано в 37 випадках; тяжкий гострий панкреатит (ТГП) з розвитком панкреонекрозу – в 28, серед останніх – стерильний панкреонекроз був у 10 хворих, інфікований – у 18.

Об'єми оперативних втручань: з лапаротомного доступу – санація і дренивання сальникової сумки, заочеревинної флегмони, черевної порожнини; холецистектомія, зовнішнє дренивання загальної жовчної протоки (ЗЖП); холецистектомія, зовнішнє дренивання ЗЖП, розкриття сальникової сумки, панкреатсеквестрнекректомія, дренивання сальникової сумки; лапароскопічні втручання – санація черевної порожнини з її дрениванням; холецистектомія, дренивання ЗЖП та черевної порожнини.

Для оцінки ступеня тяжкості стану хворих на ГП використовували системи-шкали Ranson та APACHE II, біохімічні дослідження та шкалу Balthazar, враховували результати комп'ютерної томографії (КТ).

Стан системи НГ досліджено у 26 хворих на різні форми гострого панкреатиту та у 30 здорових осіб (контрольна група). Дослідження НГ виконувались на стандартних мазках крові, забарвлених за Романовським-Гимзою.

Виміри виконували на аналізаторі зображення (фірма Olympus, програмне забезпечення DP-SOFT, Німеччина; PARADIZE, Україна). Метод цитометрії базується на виділенні 4 типів НГ в залежності від їх ультраструктурних, цитохімічних та кількісних характеристик [3, 5, 10]. Умовні позначення НГ: за площею(s) – sI(A) – “малі”, sII(B) – “середні”, sIII(C) – “збільшені” та sIV(D) – “великі”; за яскравістю цитоплазми (int) – IntI(A) – “темні”, intII(B) – “помірні”, intIII(C) – “просвітлені” та intIV(D) – “світлі”. Малі темні НГ є неактивованими, середні помірні – слабо активованими (типові для здорових осіб), збільшені просвітлені характеризуються підвищеною окислювальною активністю, великі світлі – різко підвищеною окислювальною активністю і дегенеративними змінами. При проведенні аналізу враховували характер розподілу різних типів НГ, переважаючий тип НГ для показників площі і яскравості цитоплазми; визначали рівні поліморфізму системи (ПМ, 1-4 рівні).

Дослідження системи НГ крові проводили в день госпіталізації, на 3, 5 та 7 добу перебування в стаціонарі. У хворих, яким виконували оперативне втручання, стан системи НГ досліджували в день госпіталізації, на 3, 5 добу, за добу до операції, в день операції, через годину після та на 1, 3, 5 та 7 добу в післяопераційному періоді.

Прогнозування летальності при ГП за шкалою Balthazar

Таблиця 1.

Кількість балів	Кількість хворих	Прогнозована летальність, %	Дійсна летальність, %
<3	5	10	0
4-6	22	15	9,1
7-10	20	25	30,0

Прогнозування летальності при ГП по шкалі Ranson

Таблиця 2.

Кількість балів	Кількість хворих	Прогнозована летальність, %	Дійсна летальність, %
0-2	29	<1	0
3-4	21	15	0
5-6	10	40	50
>6	5	100	100

Результати та обговорення

Метод КТ є найбільш інформативним інструментальним методом діагностики ГП. Він дозволяє найбільш точно виявити ознаки збільшення ПЗ, нечіткість її контурів, скупчення рідини. КТ виконана 47 хворим. Отримані результати класифікували за шкалою Balthazar, яка дозволяє запідозрити некроз ПЗ, його поширеність, але КТ не завжди доступна, крім того вона не може бути використана для прогнозування перебігу ГП (табл. 1.).

Співставлення результатів визначення тяжкості перебігу ГП за бальною шкалою Balthazar показало, що прогнозована летальність при кількості балів менше 6 виявилась вищою за дійсну, а при кількості балів 7 і більше – меншою.

Одночасно тяжкість стану хворих в дослідженій групі оцінювали за шкалою Ranson (табл. 2.).

Дійсна летальність в дослідженій групі хворих майже повністю співпала з прогнозованою у хворих з кількістю балів 5 і більше; в групі хворих, які мали 3-4 бали прогноз летальності не справдився – летальність була відсутня, що, обумовлено своєчасною і адекватною терапією. Дана шкала є більш ефективною, але її використання потребує значного часу, залучення різних фахівців для отримання матеріалів для побудови шкали, а тому втрати часу для відпрацювання лікувальної тактики.

Загальну оцінку тяжкості стану хворих здійснювали також за шкалою APACHE II, згідно якої кількість балів менше 8 свідчить про ГП середнього ступеня тяжкості, вище 8 – про гострий деструктивний панкреатит, більше 15 – важкий ускладнений деструктивний панкреатит з летальним прогнозом (табл. 3.). Значна відповідність між прогнозованими та дійсними результатами свідчить про досить високу ефективність шкали APACHE II.

Порівняння результатів використаних при дослідженнях шкал показало, що прогнозування летальності при гострому панкреатиті за їх допомогою є доволі точним, а розходження між шкалами були незначними. Основною ж проблемою є їх слабка адаптованість до можливостей вітчизняних закладів охорони здоров'я. Повноцінне використання цих шкал можливе лише в добре забезпечених лікарнях. Крім того основним їх недоліками була досить велика тривалість виконання та складність використання для моніторингу.

Паралельно в досліджуваній групі були проведені цитометричні дослідження системи НГ. Вони показали наявність суттєвих відмінностей в структурі системи НГ у здорових осіб і у хворих на ГП. Ці відмінності полягали у стійкому зростанні кількості збільшених, великих, темних та просвітлених відповідно sIII(C), sIV(D), intI(A) та intIII(C) типів. посиленні поліморфізму або мономорфності сис-

Таблиця 3.

Прогнозування летальності ГП по шкалі APACHE II

Кількість балів	Кількість хворих	Прогнозована летальність, %	Дійсна летальність, %
0-8	47	<10	0
9-14	10	50	33,3
>15	8	100	87,5

Таблиця 4.

Результати визначення прогнозу перебігу ГП на основі дослідження цитометричних характеристик системи НГ крові

Показник	Прогнозована частота	Дійсна частота
Відсутність ускладнень	69,2%	69,2%
Вірогідність ускладнень	30,8%	30,8%
Вірогідність летального виходу після операції	7,7%	7,7%

теми, втрати гармонійних співвідношень між показниками площі і яскравості та у великій варіабельності значень показників. У випадках з подальшим летальним виходом спостерігалось підвищення частки малих НГ sI(A) з просвітленою (intIII(C)) та світлою цитоплазмою (intIII(D)), тобто збільшувалась кількість дрібних НГ з підвищеною окислювальною активністю.

Динаміка змін цитометричних характеристик НГ в різних групах хворих відрізнялась. У пацієнтів з набряковою формою ГП та ефективним консервативним лікуванням описані вище зміни були виражені слабко. І хоча в системі переважали активовані і надмірно активовані НГ sIII(C), sIV(D), intIII(C) та intIII(D) типів варіабельність значень цитометричних показників була незначною. Система протягом всього періоду дослідження зберігала стабільність.

У хворих з ускладненим перебігом ГП та у хворих з летальним виходом характеристика стану системи була іншою – спостерігалась висока варіабельність значень обох показників, що відображає виражений поліморфізм системи, втрату гармонійних співвідношень між показниками площі і яскравості, що, відповідно, свідчить про високу вірогідність виникнення ускладненого перебігу захворювання. Структура системи НГ характеризується значними коливаннями значень цитометричних показників в передопераційному періоді і їх стабілізацією в результаті ефективного хірургічного лікування. Стабілізація цитометричних характеристик НГ після хірургічного втручання свідчить про позитивну динаміку захворювання.

У хворих з ускладненим післяопераційним перебігом та летальним виходом спостерігали значні коливання значень цитометричних показників і в передопераційному і в післяопераційному періоді із вираженою тенденцією до зменшення розмірів НГ, відсутність їх стабілізації. Відсутність ознак стабілізації системи НГ свідчить про неефективність хірургічного втручання, прогресування запального процесу, наявність осередків гострого запалення або про високу вірогідність летального виходу.

Отже нами було виявлено чіткий зв'язок між структурою системи НГ та клінічним станом хворих на ГП. У хворих на ГП з позитив-

ною динамікою при консервативному лікуванні відмічалось збереження гармонійності і стабільності системи НГ незважаючи на зміну співвідношення різних типів НГ, незначна варіабельність показників в цілому по групі і у окремих хворих. Ускладнений ГП, який потребував хірургічного лікування, перебігав на фоні відсутності гармонійності і стабільності системи НГ, високої варіабельності показників площі і яскравості і в групі в цілому і у окремих осіб. При видужанні структура системи НГ набувала стабільності і гармонійності, хоча і не відновлювалась до норми в межах даного спостереження. Виявлені характеристики – висока варіабельність значень обох показників, виражений поліморфізм системи, втрата гармонійних співвідношень між показниками площі і яскравості – є стійкими, повторюваними в динаміці дослідження, що дає підстави розглядати їх як закономірність, котра може служити основою для створення діагностичного та прогностичного алгоритму.

За даною методикою було обстежено 26 хворих (табл. 4.).

У 8 (30,8%) з них був прогнозований ускладнений перебіг ГП, що співпало з результатами використання інших систем-шкал; ці хворі потребували хірургічного лікування. Після оперативного втручання у 2 (7,7%) хворих залишились виражені зміни в системі НГ, що свідчило про збереження загрози ускладнення. У цих хворих перебіг ГП закінчився летальним виходом. У 18 (69,2%) хворих за результатами цитометричного дослідження системи НГ ускладнення не були прогнозовані, що підтвердилось клінічно.

При порівнянні ефективності цитометричного дослідження системи НГ і інших діагностично-прогностичних систем-шкал встановлено, що запропонована методика має досить високу точність і за прогностичною ефективністю суттєво не відрізняється від останніх.

В и с н о в к и

1. Запропонований метод дослідження змін в системі нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові є перспективним в прогнозуванні перебігу різних форм гострого панкреатиту.

2. Переваги даного методу: дослідження виконується в напівавтоматичному режимі, не

потребує великої кількості реактивів і обладнання, він швидкий у виконанні, чутливий та об'єктивний, може бути використаний для моніторингу, використовує сучасні інформаційні технології та сучасне програмне забезпечення, завдяки чому в його виконанні може бути задіяний середній медичний персонал.

3. Доцільно продовжити його удосконалення для стратифікації хворих на ГП за тяжкістю стану.

АЛЬТЕРНАТИВНИЙ МЕТОД ПРОГНОЗУВАННЯ ТЕЧЕННЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

А.Н. Литвиненко, І.В. Гомоляко, А.С. Калюжка

Исследованы изменения в системе нейтрофильных гранулоцитов периферической крови больных острым панкреатитом. Определено соответствие между результатами оценки прогноза острого панкреатита по шкалам Ranson и APACHE II и по изученному структурно-функциональному состоянию системы нейтрофильных гранулоцитов. Преимуществами новой методики оценки являются технологичность, скорость, чувствительность и объективность. Предложенный метод перспективен для прогнозирования и мониторинга осложненных форм острого панкреатита. Его использование облегчит стратификацию больных по тяжести состояния, выбор тактики лечения.

Ключевые слова: острый панкреатит, нейтрофильные гранулоциты, прогнозирование течения.

ALTERNATIVE METHOD OF FORECASTING OF ACUTE PANCREATITIS

O.M. Lytvynenko, I.V. Gomoljako, A.S. Kaluschka

Changes in neutrophilic granulocytes system in peripheral blood in acute pancreatitis patients were investigated. Conformity between results of an estimation of the forecast of acute pancreatitis in Ranson and APACHE II scales and in structurally functional condition of neutrophilic granulocytes system we defined. Advan-

tages of a new technique of estimation are adaptability to manufacture, speed, sensitivity and objectivity. The offered method is perspective for forecasting and monitoring of the complicated forms of acute pancreatitis. Use of this method will simplify classification, verify stage of the disease, identify tactics and treatment in patients with acute pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis, neutrophilic granulocytes, current forecasting.

ЛІТЕРАТУРА

1. Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечения) / С.Ф. Багненко., А.Д. Толстой, В.Б. Красногоров [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2006. – Т. 11., № 1. – С. 60-66.
2. Велигоцкий Н.Н. Острый панкреатит / Н.Н. Велигоцкий, А.В. Горбулич, А.Ю. Бодрова // *Междун. мед. журн.* – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 63-69.
3. Гомоляко І.В. Нейтрофільні гранулоцити крові в нормі та при патології (цитологічне дослідження) / І.В. Гомоляко, К.П. Тумасова, Н.Є. Клочкова // *Лабораторна діагностика.* – 2006. – № 4 (38). – С. 53-55.
4. Десятерик В.И. Хирургическое лечение деструктивного панкреатита / В.И. Десятерик, А.В. Котов // *Клин. хирургия.* – 2000. – № 12. – С. 55-58.
5. Деєв В.А. Взаємозв'язок між оксидантною та мієлопероксидазною активністю нейтрофільних гранулоцитів крові у гнійно-септичних хворих / В.А. Деєв, К.П. Тумасова // *Лабораторна діагностика.* – 1999. – № 2. – С. 13-15.
6. Кондратенко П.Г. Острый панкреатит / П.Г. Кондратенко, А.А. Васильев, М.В. Конькова – Донецк, 2008. – 352 с.
7. Пинегин Б.В. Нейтрофилы: структура и функция / Б.В. Пинегин, А.Н. Маянский // *Иммунология.* – 2007. – № 6. – С. 374-382.
8. Тумасова К.П. Структурно-функциональная характеристика кислород-зависимой бактерицидной системы нейтрофильных гранулоцитов / К.П. Тумасова // *Збірник наукових робіт, присвячений 25-річчю інституту клінічної та експериментальної хірургії АМН України.* – К.: Клінічна хірургія. – 1997. – С. 252-258.
9. Connor S. Surgery in the treatment of acute pancreatitis – minimal access pancreatic necrosectomy / S. Connor, M.G. Raraty, N. Ilowes // *Scand J. Surg.* – 2005 – Vol. 94, № 2. – P. 135-142.
10. Dervenis C.D. Staging acute pancreatitis. Where are we now? / C.D. Dervenis // *Pancreatol.* – 2001. – Vol. 1. – P. 2001-2006.

Стаття надійшла 04.03.2011