На правах рукописи

Лобанов Леонид Сергеевич

Лапароскопические критерии в оценке прогноза тяжести течения острого панкреатита при ферментативном перитоните

14.01.17 – хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

г. Новосибирск – 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент **Анищенко Владимир Владимирович**

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор **Подолужный Валерий Иванович**
(Кемеровский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, г. Кемерово)

доктор медицинских наук, профессор **Дамбаев Георгий Цыренович**
(Сибирский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, г. Томск)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» марта 2017 г. в «_____» часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; http://ngmu.ru/dissertation/404)

Автореферат разослан «_____» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Острый панкреатит является одним из наиболее распространенных тяжелых заболеваний органов брюшной полости. Увеличение заболеваемости острым панкреатитом характерно для большинства стран мира и наблюдается практически во всех регионах России (Багненко С. Ф. с соавт. 2012; Мерзликин Н. В. с соавт. 2014; Petrov M. S. et al. 2012). Окончательного решения проблемы ранней диагностики и лечения острого панкреатита не достигнуто, о чем свидетельствует высокая летальность при панкреонекрозе, достигающая 20–40 % (Савельев В. С. с соавт., 2008; Гальперин Э. И., 2011; Саганов В. П., 2014; Винник Ю. С. с соавт., 2015; Hamada T. et al., 2013). Не всегда своевременно распознаются деструктивные формы острого панкреатита. Особые трудности в диагностике и оценке тяжести острого панкреатита возникают в ранний период болезни (Багненко С. В. с соавт., 2012; Fisher J. M. et al., 2012; Phillip V. et al., 2014; Veit P. et al., 2014). Провести грань между различными формами острого панкреатита в самом начале заболевания сложно. В связи с этим, поиск новых подходов к оценке степени деструктивных изменений в ткани поджелудочной железы является актуальным (Григорьев Е. Г. с соавт., 2012; Анищенко В. В. с соавт., 2015).

Степень разработанности темы диссертации. Важной задачей при лечении острого панкреатита является определение тяжести и прогноза болезни. Для указанной цели предложены многочисленные методы (APACHE II, III, SAPS, MODS, SOFA, Glasgow, Balthazar, Ranson и др.), которые основаны в основном на балльной оценке различных клинико-лабораторных показателей. Многие авторы отмечают наряду с их ценностью и ряд недостатков (Винник Ю. С. с соавт., 2015). К основным из них относят трудоемкость, невозможность выполнения всех требуемых тестов, особенно в условиях ургентности. Наряду с этим прогностическая ценность большинства указанных методик проявляется лишь в периоды токсемии или осложнений острого панкреатита. Вместе с тем, известна необходимость выбора правильной тактики именно в первые часы болезни. В связи с этим, поиск и изучение новых способов раннего определения прогноза течения острого панкреатита является актуальным (Винник Ю. С. с соавт., 2015; Грекова Н. М., 2015).

Одним из важных и достоверных методов верификации диагноза является диагностическая лапароскопия, которая нередко позволяет проводить лечебные

мероприятия, в частности эвакуировать жидкостные скопления из брюшной полости при ферментативном перитоните (Прудков М. И. с соавт., 2012; Демин Д. Б. с соавт., 2016; Черкасов М. Ф. с соавт., 2016; Cirocchi R. et al., 2013).

Лапароскопия при остром панкреатите, даже по косвенным признакам, позволяет во многом оценить ситуацию в брюшной полости. Не менее важным является изучение результатов лапароскопии с точки зрения прогноза тяжести течения болезни. При этом появляется возможность забора патологической жидкости из брюшной полости для дальнейшего изучения (Троицкая Н. И. с соавт., 2013).

Свойства перитонеального экссудата при остром панкреатите изучены недостаточно как в диагностическом, так и в прогностическом значении. Нет достаточно ясного представления о ферментативной активности перитонеального экссудата при различных вариантах течения заболевания, а также изменений указанных показателей в процессе лечения. Недостаточно изучено прогностическое значение динамики цитокинового профиля, а также уровень гомоцистеина, цистеина, аутоантител к эндотелину-I в отделяемом из брюшной полости (Фирсова В. Г. с соавт., 2012; Кузник Б. И., 2012; Дунаевская С. С. с соавт., 2015; Bakoyiannis A. et al., 2010).

Динамическое изучение свойств панкреатогенного экссудата с использованием биохимических и иммунных методов позволило бы расширить возможности лапароскопии для диагностики, оценки прогноза тяжести течения острого панкреатита.

Цель исследования. Разработать критерии прогноза тяжести течения острого панкреатита по результатам лапароскопии.

Задачи исследования

1. Разработать по результатам лапароскопии систему балльной оценки изменений в брюшной полости при остром панкреатите и изучить с ее помощью возможность прогнозирования тяжести течения острого панкреатита.

2. Сопоставить прогностические возможности предлагаемой оценочной шкалы с основными лабораторными показателями инструментальными методами исследования при различных по тяжести вариантах деструктивного панкреатита.

3. Выяснить закономерности динамики некоторых биологически активных веществ: провоспалительных цитокинов (IL-1 β, IL-6, TNF), гомоцистеина и цистеина,

аутоантител к эндотелину-1 в крови и перитонеальной жидкости при остром панкреатите легкой, средней и тяжелой степени.

4. Сопоставить прогностическую значимость разработанной на основе лапароскопий шкалы с известной прогностической системой (Balthazar).

Научная новизна. Предложена балльная оценка патологических находок в брюшной полости при остром панкреатите, ферментативном перитоните по результатам лапароскопии. Используя балльную оценку изменений в брюшной полости, возможно выделить в ранние сроки заболевания (в первые 72 часа) две группы пациентов с умеренно-тяжелым и тяжелым течением острого панкреатита.

Изучены закономерности изменений лабораторных показателей в периферической крови и перитонеальном экссудате в сопоставлении с визуальной картиной изменений в брюшной полости.

Проведено сравнение прогностической значимости предлагаемой нами методики со шкалой оценки прогноза тяжести течения острого панкреатита по КТ-индексу (Balthazar, 2002).

Оформлена заявка на изобретение «Способ прогнозирования тяжести течения острого панкреатита» (приоритетная справка № 2016117025 от 20.04.2016).

Теоретическая и практическая значимость работы. Предлагаемые критерии оценки патологических изменений в брюшной полости, обнаруженных при лапароскопии в 1-е–3-и сутки от начала заболевания, позволяют прогнозировать тяжесть течения острого панкреатита на ранних этапах болезни.

Биохимические и иммунные методы изучения перитонеального экссудата могут быть использованы для более точной диагностики степени тяжести и оценки прогноза течения острого деструктивного панкреатита, что расширяет возможности лапароскопии, позволяет более объективно судить о характере течения заболевания и оптимизировать лечебную тактику.

Методология и методы диссертационного исследования. Основой методологии диссертационной работы стали данные проведенных исследований в России и за рубежом по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, диагностике и лечению острого панкреатита, а также способам прогнозирования тяжести течения заболевания. Методами настоящего исследования были: диагностическая лапароскопия, компьютерная томография, УЗИ, ФГДС, изучение цитокинового

профиля в крови и перитонеальной жидкости.

Положения, выносимые на защиту

1. Оценка визуальных патологических изменений, обнаруженных при лапароскопии в ранний период болезни (1-е–3-и сутки), и предлагаемая система балльной оценки при остром панкреатите позволяют прогнозировать дальнейшее течение заболевания. При 1–6 баллах прогнозируется умеренно тяжелое течение, при 7–13 баллах – тяжелое течение.

2. Степень изменений лабораторных показателей и результатов инструментальных исследований, отражающих тяжесть течения заболевания, сопоставима с визуальной оценкой патологических изменений в брюшной полости, обнаруженных при лапароскопии.

3. В изучаемых группах наблюдается различная динамика некоторых биологически активных веществ, что может быть использовано для дополнительной оценки тяжести течения острого панкреатита.

Степень достоверности. Обоснованность и достоверность научных положений и выводов настоящего исследования подтверждается достаточным количеством обследованных (всего обследовано 154 пациента с острым панкреатитом и 20 практически здоровых лиц), выбором современных методов исследования, адекватной оценкой изучаемых показателей, а также корректной статистической обработкой. Предложен способ прогнозирования тяжести течения острого панкреатита при ферментативном перитоните по результатам лапароскопии в ранние сроки заболевания (в первые 72 часа). В диссертации использованы статистические методы, адекватные поставленным целям и задачам. Значимость различий между группами оценивали при помощи критерия Манна – Уитни, внутри группы – критерия Уилкоксона, Для сравнения качественных величин использовался критерий Хи-квадрат. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Апробация работы. Материалы диссертации представлены на 3-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Новосибирск, 2011), на 11-м съезде хирургов Российской Федерации (Волгоград, 2011), на 16-м съезде Российской ассоциации эндоскопических хирургов (Москва, 2013), на конференции «Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины», посвященной 60-летию Читинской государственной медицинской

академии (Чита, 2013), на 19-м съезде Российской ассоциации эндоскопических хирургов (Москва, 2016), на 3-м съезде хирургов Забайкальского края (Чита, 2016).

Диссертационная работа апробирована на заседании и проблемной комиссии по хирургическим специальностям «ПК-2» Читинской государственной медицинской академии (Чита, 2016). Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Читинской государственной медицинской академии (номер государственной регистрации 01201152871).

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в работу хирургических отделений Городской клинической больницы № 1 (г. Чита), в учебную программу кафедры факультетской хирургии Читинской государственной медицинской академии.

Публикации. Основное содержание диссертационной работы отражено в 16 работах, в том числе вышла 1 монография и 6 статей опубликовано в рецензируемых журналах и изданиях, определенных ВАК Минобрнауки России для публикаций основных научных результатов диссертаций.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 226 источниками, из которых 104 зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 18 таблиц и 11 рисунков.

Личный вклад автора состоит в подборе пациентов, проведении клинического обследования, выполнении диагностической лапароскопии и других необходимых оперативных вмешательств, лечении данной группы пациентов. Автором был разработан дизайн исследования, проведена обработка полученных данных и их интерпретация, оформлена заявку на получение патента на изобретение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 2 от 06. 11. 2009 года). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В 2007–2013 годах в Городской клинической больнице № 1 г. Читы было пролечено 1467 пациентов с диагнозом острый панкреатит. Для исследования были

отобраны 110 пациентов с острым деструктивным панкреатитом, осложненным ферментативным перитонитом, которым выполнялась лапароскопия в первые 72 часа от момента заболевания.

В группу клинического сравнения вошли 44 пациента с отечной формой острого панкреатита.

Критерием исключения явилась тяжелая сопутствующая патология сердца и легких с явлениями декомпенсации, механическая желтуха, возраст свыше 80 лет.

Изучена контрольная группа из 20 практически здоровых людей, у которых проведены исследования сыворотки крови на содержание IL-1β, IL-6, TNF.

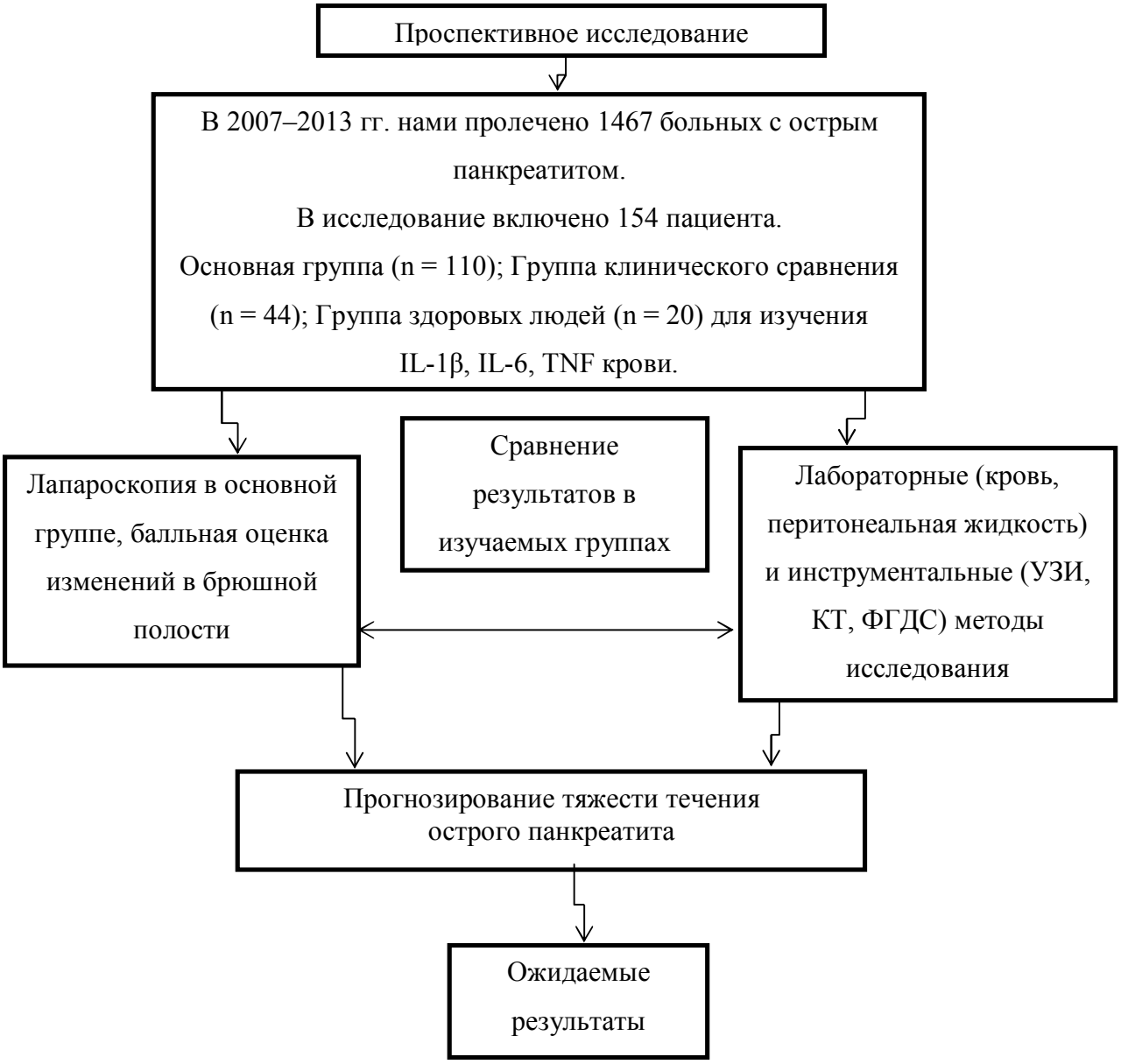

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Показанием для проведения лапароскопии было:

1) наличие более 200 мл жидкости в брюшной полости по данным УЗИ или КТ;

2) дифференциальная диагностика данного заболевания с другой неотложной патологией брюшной полости.

Абдоминальное УЗИ выполняли на аппарате Logiq 400, КТ поджелудочной железы выполняли на аппарате Siemens Somatom Emotion Duo.

Диагностическую лапароскопию проводили по стандартной методике с использованием оборудования производителей «Эндомедиум» (г. Казань) или «KarlStorz» (Германия). Перитонеальную жидкость получали во время лапароскопии и в послеоперационном периоде (3-и, 5-е, 10-е сутки после лапароскопии), в зависимости от длительности истечения экссудата.

Уровень цитокинов IL-1β, IL-6, TNF в сыворотке венозной крови и перитонеальной жидкости определяли с использованием наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Измерение уровня цитокинов проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Уровень аутоантител к эндотелину-I в сыворотке крови и перитонеальной жидкости оценивали методом ИФА, по методу Н. Н. Цыбикова и соавт. [2003]. Класс аутоантител определяли стандартным методом с использованием реактивов ЗАО «Вектор-Бест» *(*г. Новосибирск). Уровень цистеина и гомоцистеина в сыворотке крови и перитонеальной жидкости определяли по методике А. А. Дутова с соавт. [2007]. Результаты отражали в мкмоль/л.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характер патологических находок при лапароскопии по поводу острого панкреатита. При деструктивном панкреатите лапароскопия проведена у 110 больных.

Для создания системы оценки изменений в брюшной полости при остром панкреатите было выделено 5 основных признаков: количество экссудата, его цвет и прозрачность, наличие очагов стеатонекроза и реакция брюшины.

1. Количество экссудата: а) незначительное количество в одной анатомической области (ориентировочно до 300 мл – соответствует отграниченному перитониту) – 1 балл; в) умеренное количество жидкости в двух-трех анатомических областях (300-1000 мл – соответствует диффузному перитониту) – 2 балла; с) значительное количество жидкости в разных отделах живота (свыше 1000 мл – соответствует распространенному перитониту) – 3 балла.

2. Прозрачность: а) полная –1 балл; в) неполная – 2 балла; с) мутная – 3 балла.

3. Характер экссудата: а) серозный – 1 балл; в) серозно-геморрагический – 2 балла; с) геморрагический – 3 балла.

4. Очаги стеатонекроза: а) отсутствуют – 0 баллов; в) единичные (до 5 в поле зрения) – 1 балл; с) множественные (свыше 5 в поле зрения) – 2 балла.

5. Гиперемия брюшины: а) отсутствует – 0 баллов; в) очаговый характер – 1 балл; с) распространенный характер – 2 балла.

Максимально возможное количество баллов — 13, минимальное – 0 баллов.

По степени выраженности патологических признаков все пациенты с острым деструктивным панкреатитом разделены на 2 подгруппы:

M – (moderate – умеренный) до 6 баллов. С умеренно выраженными признаками острого деструктивного панкреатита (75 больных).

G – (gravis – тяжелый) 7 и более баллов. С более тяжелыми признаками острого деструктивного панкреатита (35 больных).

Клинико-лабораторные показатели у больных с различной по степени изменений лапароскопической картиной брюшной полости при остром панкреатите. Мы сопоставили данные лапароскопии с основными клинико-лабораторными показателями, свидетельствующими о тяжести заболевания. Отмечено последовательное прогрессирующее увеличение числа лейкоцитов и палочко-ядерных нейтрофилов, а также АСТ и АЛТ в ряду: отечный панкреатит – M (умеренно-тяжелый панкреатит) – G (тяжелый панкреатит).

При изучении активности α-амилазы в крови и перитонеальной жидкости среди выделенных нами групп пациентов получены следующие результаты (таблицы 1 и 2).

Таблица 1 – Активность α-амилазы в крови в группах с различными по тяжести патологическими признаками в брюшной полости (ед/л) (Me(25-й, 75-й)

Группы пациентов	Время исследования		
	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Отечный панкреатит n = 44	n = 44 661 (270; 866)	n = 37 212 (64; 456) p < 0,01	n = 31 135 (55; 212) p* < 0,01 p** > 0,05

Продолжение таблицы 1

Группы пациентов	Время исследования		
	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Группа М (n = 75)	n = 64 755 (478; 960)	n = 62 321 (256; 412) p 0,01	n = 46 273 (140; 336) p* < 0,05 p** > 0,05
Группа G (n = 35)	n = 34 538 (386; 725)	n = 32 490 (298; 664) p > 0,05	n = 24 336 (212; 437) p*>0,05 p**>0,05

Примечания: p – уровень значимости различий активности α-амилазы крови между 1-ми и 3-ми сутками; p * – уровень значимости различий активности α-амилазы крови между 1-ми и 5-ми сутками; p ** – уровень значимости различий активности α-амилазы крови между 3-ми и 5-ми сутками. Применен критерий Уилкоксона.

Таблица 2 – Активность α-амилазы в перитонеальной жидкости у пациентов с различными по тяжести патологическими признаками в брюшной полости (ед/л) (Me (25-й, 75-й)

Группы пациентов	Сроки исследования			
	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	10-е сутки
Группа М	n = 64 1269 (674; 1690)	n = 62 1054 (612; 1630)	n = 46 553 (330; 686) p** < 0,05 p***<0,05	n = 24 255 (148; 421) p* < 0,05 p**** < 0,05
Группа G	n = 34 1855 (966; 2574)	n = 32 2010 (1422; 2654)	n = 24 724 (569; 812) p** < 0,01 p*** < 0,01	n = 16 448 (286; 567) p* < 0,01 p**** < 0,01
p между М и G	p < 0,01	p < 0,01	p > 0,05	p > 0,05

Примечания: p – уровень значимости различий активности α-амилазы в перитонеальной жидкости между группами М и G; p* – уровень значимости различий активности α-амилазы в перитонеальной жидкости между 1-ми и 10-ми сутками; p** – уровень значимости различий активности α-амилазы в перитонеальной жидкости между 1-ми и 5-ми сутками; p*** – уровень значимости различий активности α-амилазы в перитонеальной жидкости между 3-ми и 5-ми сутками; p**** – уровень значимости различий активности α-амилазы в перитонеальной жидкости между 3-ми и 10-ми сутками. Применен U- критерий Манна-Уитни, критерий Уилкоксона.

Как следует из таблицы 1, во всех группах имело место повышение уровня данного фермента, но при отечном панкреатите к норме этот показатель приходит раньше, чем в группе M и G.

В перитонеальном экссудате показатели активности α-амилазы в 2-3 раза выше, чем в крови, и превышают норму более длительное время. При этом в группе G уровень данного фермента в 1,5-2 раза выше, чем в группе M.

При анализе результатов ФГДС, проведенной пациентам исследуемых нами групп, обнаружена связь между тяжестью острого панкреатита и частотой эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки. Данное исследование в течении 1–3 суток выполнено 25 больным с отечным панкреатитом, выявлены патологические изменения у 4 (19,0 %), в группе M – у 19 больных, признаки ОЭЯП найдены у 8 (42,1 %), в группе G у 23 пациентов, ОЭЯП – в 15 случаях (65,2 %). Во всех случаях $p < 0,01$.

Результаты КТ при различной лапароскопической картине брюшной полости. Больным на 5-е–7-е сутки с момента заболевания, а также по показаниям в более поздние сроки выполнялась компьютерная томография органов брюшной полости. При компьютерной томографии у больных группы M (n = 75) обнаружено увеличение поджелудочной железы у 64 (85,3 %) пациентов. Инфильтрация парапанкреатической клетчатки обнаружена у 75 (100 %) пациентов. Сглаженность контуров поджелудочной железы у 53 (70,6 %) пациентов. Жидкость в брюшной полости обнаружена у 70 (93,3 %) пациентов. Некрозы ткани поджелудочной железы различного объема у 32 (41,3 %) пациентов. Изменения по шкале Balthazar в группе M составили от 2 до 8 баллов.

При компьютерной томографии у больных группы G (n = 31) определяли увеличение поджелудочной железы в 25 (80,6 %) случаях. Инфильтрация парапанкреатической клетчатки и жидкостные скопления были выражены в 100 % случаев. При болюсном контрастировании объем некроза поджелудочной железы более 30 % был обнаружен у 27 (87,1 %) пациентов. Изменения по шкале Balthazar в группе G составили от 5 до 10 баллов.

Следует отметить, что указанная система имеет высокую прогностическую ценность. Количество случаев, выходящих за рамки прогнозной оценки, составило 21. При расчете чувствительности метода по формуле:

$$Se = (TP / D) \times 100\ \%,$$

где Se (sensitivity) – чувствительность,

TP – истинные положительные результаты,

D – общее количество исследуемых в группе,

чувствительность метода составила (119 / 140) × 100 % = 85,0 %. При средне-тяжелом и тяжелом течении (89 / 106) × 100 % = 83,9 %.

Чувствительность, предлагаемого нами способа прогнозирования тяжести течения острого панкреатита, рассчитанная по вышеприведенной формуле, составила 79,0% для умеренно тяжелого и тяжелого течения болезни.

Сравнение шкалы оценок по результатам лапароскопии (1-е–3-и сутки с момента заболевания) и шкалой Balthazar представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Сопоставление шкалы оценки прогноза тяжести течения острого панкреатита по результатам лапароскопии и оценки по шкале Balthazar с использованием критерия χ^2

Метод исследования	Совпадение с прогнозом	Несовпадение с прогнозом	Всего
Лапароскопия (группы M и G)	87	23	110
Шкала Balthazar (группы M и G)	89	17	106
Примечание. Значение критерия $\chi^2 = 0{,}849$; $p > 0{,}05$.			

Таким образом, балльная оценка изменений в брюшной полости при диагностической и лечебной лапароскопии сопоставима по прогностической ценности со шкалой Balthazar. Проведенная по строгим показаниям лапароскопия и балльная оценка патологических изменений в брюшной полости позволяют прогнозировать дальнейшее течение заболевания и может быть выполнена в более ранние сроки.

Результаты лечения у больных с различной степенью макроскопических патологических изменений при лапароскопии. В таблице 4 приведены данные о сроках лечения, осложнениях и летальности в группах больных, сформированных по балльной оценке патологических изменений в результате проведенной лапароскопии.

Одной из поставленных нами задач было изучение закономерности динамики некоторых биологически активных веществ в целях расширения возможностей прогнозирования тяжести течения острого панкреатита. С этой целью нами изучен цитокиновый профиль в сыворотке крови и перитонеальной жидкости. Полученные данные представлены в таблице 5.

Таблица 4 – Балльная оценка прогноза тяжести течения острого панкреатита в сопоставлении с критериями прогноза (сроки лечения, осложнения, летальность)

Оценка по данным лапароскопии в баллах	Число больных	Прогноз течения острого панкреатита по результатам балльной оценки	Сроки лечения* (сутки)	Осложнения **	Летальность ***
1–6 баллов	75	Умеренно-тяжелый панкреатит (группа M)	20,3 ± 3,7	19 (25,3 %)	9 (12,0 %)
7–13 баллов	35	Тяжелый панкреатит (группа G)	36,1 ± 4,8 $p^* < 0,05$	26 (74,3 %) $p^{**} < 0,05$	15 (42,9 %) $p^{***} < 0,05$

Примечания: * – сроки лечения в группе тяжелого панкреатита выше ($p < 0,05$, значение t-критерия Стьюдента 2.61, критическое значение t-критерия Стьюдента при $p = 0,05$ составляет 1.984); ** – согласно классификации, принятой в Атланте, (1992) и её модификации, предложенной в г. Кочин в 2011 г. (Международная Ассоциация Панкреатологов, International Association of Pancreatology) и Международной рабочей группой по классификации острого панкреатита (Acute Pancreatitis Classification Working Group) в 2012 г. Ранние осложнения (до 2 недель от начала болезни): панкреатогенный шок, ферментативный перитонит, токсемия, органная недостаточность. Поздние осложнения (свыше 2 недель от начала болезни): гнойно-септические осложнения, панкреатические свищи, аррозивные кровотечения, псевдокисты. Критерий $\chi^2 = 23.656$, $p^{**} < 0,01$. Точный критерий Фишера (двусторонний) – 0,00000, $p^{**} < 0,05$. Количество осложнений в группе тяжелого панкреатите выше. *** – летальность в группе тяжелого панкреатита выше. Критерий $\chi^2 = 13.321$, $p^{***} < 0,01$. Точный критерий Фишера (двусторонний) – 0,00048, $p^{***} < 0,05$.

Таблица 5 – Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных с различными формами острого панкреатита (пг /мл) (Me (25-й, 75-й)

Форма заболевания	Цитокины	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
Отечная n = 20	IL-1β	503,9 (235,1; 766,2)	322,3 (266,8; 479,0) p < 0,01	97,6 (49,3; 128,6) p* < 0,01
	IL-6	43,2 (28,4; 72,6)	57,4 (32,1; 84,3) p > 0,05	41,7 (22,9; 56,3) p* > 0,05
	TNF	56,7 (24,6; 68,2)	119,2 (44,1; 147,7) p < 0,01	63,5 (35,0; 82,5) p*< 0,05
Деструктивная группа M n = 24	IL-1β	213,5 (168,2; 244,2)	304,8 (239,4; 436,7) p < 0,05	296,5 (226,1; 344,5) p* > 0,05
	IL-6	57,9 (50,1; 68,7)	112,2 (75,3; 126,0) p < 0,01	174,0 (137,3; 196,0) p* < 0,01
	TNF	137,2 (96,6; 149,0)	84,1 (64,9; 96,3) p < 0,01	126,8 (99,6; 1 67,4) p* < 0,01
Деструктивная группа G n = 22	IL-1β	367,4 (322,6; 408,1)	453,8 (336,2; 501,4) p < 0,05	117,3 (101,5; 146,8) p* < 0,01
	IL-6	35,6 (28.4; 42,2)	188,3 (138,0; 223,4) p < 0,01	96,1 (67,9; 122,0) p* < 0,01
	TNF	67,1 (49,9; 78,6)	199,4 (134,7; 243,2) p < 0,01	24,1 (11,6; 27,2) p* <0,01

Примечания: p – уровень значимости различий концентрации цитокинов крови между 1-ми и 5-ми сутками наблюдения; p* – уровень значимости различий концентрации цитокинов крови между 5-ми и 10-ми сутками наблюдения. Применен критерий Уилкоксона.

При остром панкреатите в периферической крови по сравнению со здоровыми людьми отмечено увеличение IL-1β более чем в 12 раз, TNF в 7 раз, IL-6 более чем в 6 раз.

Наиболее высокое содержание IL-1β в 1-е сутки обнаружено при отечной форме острого панкреатита, которое превышало контрольные показатели более чем в 15 раз, но затем на 5-е и 10-е сутки с момента первичного исследования происходило

его заметное снижение.

Вместе с тем при отечной форме не установлено значимых изменений IL-6, уровень которого лишь незначительно превышал контрольные показатели. Содержание TNF при данной форме заболевания вначале было лишь несколько выше контрольных показателей, однако к 5-м суткам отмечен его достоверный рост более чем в два раза, а к 10-м суткам происходило снижение до исходного уровня.

При остром деструктивном панкреатите, среди больных группы M, также отмечены исходно высокие цифры IL-1β, которые более чем в 5 раз превышали контрольные показатели, однако в последующем высокий уровень IL-1β сохранялся или даже несколько возрастал. Отмечено достоверное увеличение IL-6 в данной группе на 5-е, а затем и на 10-е сутки.

Уровень TNF значительно превышал норму, к 5-м суткам отмечается снижение концентрации TNF, а к 10-м суткам – повышение. При деструктивном панкреатите в группе G установлено, что содержание IL-1β в первые сутки более чем в 10 раз выше, чем в контроле, затем к 5-м суткам этот показатель несколько возрастал, а к 10-м суткам отмечено его достоверное снижение почти в 4 раза. Аналогичные изменения происходили с уровнем IL-6 и TNF.

Как следует из представленных данных (таблица 6), в группе M наиболее высокое содержание IL-1β в перитонеальной жидкости обнаружено в первые сутки – 206,6 ± 17,7 пг/мл.

Затем к 5-м суткам этот показатель снижался более чем в два раза, а к 10-м – почти в двенадцать раз от исходного. Содержание IL-6, напротив, в первые сутки составило 11,8 пг/мл, а затем несколько возрастало к 5-м суткам и оставалось примерно на одном уровне. Содержание TNF было изначально низким в перитонеальной жидкости и затем прогрессивно снижалось до минимальных показателей.

В группе G отмечено, что уровень IL-1β в первые сутки был в 2 раза выше, чем в группе M, затем также происходило его снижение, но его уровень сохранялся на более высоких цифрах по сравнению с группой M.

В группе G не выявлено достоверных изменений содержания IL-6, хотя в целом его уровень был несколько выше, чем в группе M. Также не выявлено колебаний содержания TNF.

Таблица 6 – Уровень цитокинов в жидкости из брюшной полости у больных с деструктивным панкреатитом (пг/мл) (Me (25-й, 75-й)

Деструктивный панкреатит	Цитокины	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
Группа M n = 24	IL-1β	206,6 (163,1; 238,4)	95,1 (76,5; 116,3) p < 0,01	17,3 (14,6; 19,3) p* < 0,01 p** < 0,01
	IL-6	11,8 (6,7; 14,9)	59,2 (44,0; 71,9) p < 0,01	39,4 (28,2; 45,6) p** < 0,01
	TNF	22,7 (17,0; 25,7)	14,4 (8,6; 17,2) p < 0,01	1,8 (0,0; 2,4) p* < 0,01 p** < 0,01
Группа G n = 22	IL-1β	411,2 (324,5; 476,2)	287,5 (210,0; 322,6) p < 0,01	122,4 (79,8; 146,3) p* < 0,01 p** < 0,01
	IL-6	45,4 (33,8; 51,6)	66,7 (46,1; 84,4) p = 0,040	77,2 (58,2; 99,0)
	TNF	12,6 (7,0; 14,2)	19,2 (15,3; 26,7) p < 0,01	10,5 (8,5; 12,3) p* < 0,01

Примечания: p – уровень значимости различий концентрации цитокинов в перитонеальном экссудате между 1-ми и 5-ми сутками наблюдения; p* – уровень значимости различий концентрации цитокинов в перитонеальном экссудате между 5-ми и 10-ми сутками наблюдения; p** – уровень значимости различий концентрации цитокинов в перитонеальном экссудате между 1-ми и 10-ми сутками наблюдения.

Проведено исследование уровня аутоантител класса IgG к эндотелину I (в единицах оптической плотности) в периферической крови у больных с отечным и деструктивным панкреатитом, а также в перитонеальной жидкости при ферментативном перитоните. Установлено, что у больных отечной формой уровень аутоантител в 1-е сутки был выше Me (25-й; 75-й): 0,266 (0,19; 0,29), чем при деструктивном панкреатите: 0,198 (0,16; 0,22). К 5-м суткам при отечном панкреатите титр аутоантител возрастал до 0,322 (0,24; 0,37). При деструктивном панкреатите имелась тенденция к снижению содержания аутоантител к 5-м суткам как в крови, так и в перитонеальной жидкости, однако достоверного различия между двумя

последними показателями не установлено. При исследовании уровня аутоантител в перитонеальной жидкости статистически значимых изменений в их содержании в 1-е и 5-е сутки не установлено.

Как известно, важная роль в процессе инициации воспаления отводится продуктам обмена метионина – гомоцистеину и цистеину, роль которых в патогенезе острого панкреатита до конца не ясна.

При анализе результатов следует, что в первые сутки уровень гомоцистеина в крови заметно выше при деструктивном панкреатите Me (25-й; 75-й): 20,3 (17,62; 22,78) мкмоль/литр по сравнению с отечной формой: 11,3 (9,45; 12,22) мкмоль/литр. В динамике, при деструктивном панкреатите, данный показатель остается на стабильно высоком уровне. Содержание гомоцистеина при отечной форме находится в пределах нормы, и даже на 5-е сутки его содержание достоверно не изменяется. В перитонеальной жидкости данный показатель также не отличается от исходных цифр.

При исследовании содержания цистеина в крови у больных с отечным (67,5 (43,2; 78,9) мкмоль/литр) и деструктивным (61,4 (39,6; 77,8) мкмоль/литр) панкреатитом в 1-е сутки достоверно не отличается, однако на 5-е сутки при отечной форме происходит снижение его уровня более чем в 1,5 раза: 42,1 (30,6; 47,2) мкмоль/литр. Напротив, при деструктивном панкреатите отмечается увеличение данного показателя на 5-е сутки: 86,8 (62,9; 104,7) мкмоль/литр. В перитонеальной жидкости уровень цистеина несколько ниже, чем в крови, и имеется тенденция к его снижению на 5-е сутки, однако различие статистически незначимо.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно предполагать, что при возникновении деструкции в ткани поджелудочной железы происходит выброс значительного количества биологически активных веществ. В частности, нарастает содержание провоспалительных цитокинов. Их уровень значительно превышает норму. Затем наблюдается достаточно сложный дисбаланс при различной по степени тяжести картине в брюшной полости. Так, например, при более благоприятном варианте деструктивного панкреатита (группа M) уровень IL-1β в два раза ниже, чем при неблагоприятном (группа G), но затем в течение 10 суток происходит его снижение в 4–10 раз. В целом, изучение динамики биологически активных веществ, несомненно, перспективно как с точки зрения изучения патогенеза, так и с практических клинических целей.

ВЫВОДЫ

1. На основании результатов лапароскопий разработана балльная оценка патологических изменений брюшной полости при остром панкреатите, которая позволяет прогнозировать тяжесть течения заболевания. При 1–6 баллах прогнозируется умеренно тяжелое течение, при 7–13 баллах – тяжелое течение. Чувствительность способа составила при умеренно тяжелом и тяжелом течении – 79,0 %. Разработанная методика позволяет в ранние сроки выделить две группы больных и проводить соответствующую терапию.

2. Установлено, что имеется взаимосвязь между тяжестью патологических изменений в брюшной полости и основными лабораторными критериями, а также результатами инструментальных исследований, отражающими тяжесть течения острого панкреатита.

3. Информативным диагностическим тестом является определение активности α-амилазы в перитонеальном экссудате, уровень которой выше в 2-3 раза, чем в крови. В перитонеальном экссудате повышенное содержание указанного фермента сохраняется более длительное время, чем в крови.

4. При остром панкреатите отмечено значительное увеличение содержания провоспалительных цитокинов (в 6–12 раз) в сыворотке крови (IL-1β, IL-6, TNF) в 1-е сутки во всех группах. К неблагоприятным признакам следует отнести резкое снижение провоспалительных цитокинов к 10-м суткам, после промежуточного подъема их концентрации на 5-е сутки течения заболевания. В перитонеальной жидкости к благоприятным признакам можно отнести постепенное снижение уровня IL-1β и TNF. К неблагоприятным – стабильно повышенный уровень IL-6 и TNF, а также резкие колебания концентрации IL-1β (122–411 пг/мл).

5. Содержание гомоцистеина в крови при остром деструктивном панкреатите выше, чем при отечной форме. Уровень цистеина в крови к 5-м суткам при отечном панкреатите снижается в 1,5 раза. Прогностически неблагоприятный признак – снижение уровня аутоантител к эндотелину-1.

6. Результаты балльной оценки патологических изменений в брюшной полости при лапароскопии сопоставимы (чувствительность метода 79,0 %) со шкалой оценки тяжести острого панкреатита по результатам компьютерной томографии Balthazar (83,9 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При поступлении больного в первые 72 часа от момента заболевания с клинической картиной острого панкреатита при наличии жидкости в брюшной полости рекомендовано выполнение лапароскопии. При проведении лапароскопии рекомендуется оценить патологические изменения в брюшной полости в баллах. Балльная оценка проводится в течение нескольких минут, не требует дорогостоящих методов диагностики и позволяет выделить 2 группы больных. При результате от 1 до 6 баллов прогнозируется умеренно тяжелое течение острого панкреатита. При сумме баллов 7 и более прогнозируется тяжелое течение острого панкреатита.

2. Лечение в выделенных группах проводится согласно клинических рекомендаций Российского общества хирургов для больных с умеренно тяжелым и тяжелым течением острого панкреатита.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лобанов, С. Л. Современные подходы к лечению острого панкреатита: **монография** / С. Л. Лобанов, А. В. Степанов, **Л. С. Лобанов. –** Чита : ИИЦ ЧГМА, 2008. – 160 с.

2. Лобанов, С. Л. Динамика содержания амилазы в перитонеальном экссудате у больных с деструктивным панкреатитом / С. Л. Лобанов, **Л. С. Лобанов**, Ю. С. Ханина // **Эндоскопическая хирургия**. – 2009. – Т. 15, № 6. – С. 8–10.

3. Лобанов, С. Л. Биологические особенности перитонеального экссудата при остром деструктивном панкреатите / С. Л. Лобанов, С. Ю. Ханина, **Л. С. Лобанов** // **Бюллетень ВСНЦ СО РАМН**. – 2010. – № 5 (75). – С. 83–85.

4. Цитокиновый профиль перитонеального экссудата при остром деструктивном панкреатите / С. Л. Лобанов [и др.; в том числе **Л. С. Лобанов**] // **Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.** – 2010. – № 5 (75). – С. 86–88.

5. Лобанов, С. Л. Малоинвазивные операции при остром деструктивном панкреатите / С. Л. Лобанов, **Л. С. Лобанов**, Н. И. Троицкая // **Забайкальский медицинский журнал.** – 2012. – №1. – С.25-26.

6. Динамика провоспалительных цитокинов при панкреатогенном ферментативном перитоните / С. Л. Лобанов [и др.; в том числе **Л. С. Лобанов**] // **Забайкальский медицинский вестник.** – 2012. – № 1. – С. 81–85.

7. Диагностическая и прогностическая эффективность лапароскопии при

панкреонекрозе / С. Л. Лобанов [и др.; в том числе **Л. С. Лобанов**] // **Врач-аспирант.** 2013. – № 1.2 (56). – С. 240–243.

8. Лобанов, С. Л. Лапароскопическая диагностика острого панкреатита / С. Л. Лобанов, **Л. С. Лобанов** // Всероссийская конференция, посвященная 30-летию Городской клинической больницы скорой медицинской помощи им. В.В. Ангапова, Улан-Удэ, 31 июля–1 августа 2008 г.) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 3 (61). – С. 96–97.

9. Некоторые аспекты патогенеза панкреонекроза / Н. И. Троицкая [и др.; в том числе **Л. С. Лобанов**] // Вопросы патогенеза типовых патологических процессов : тез. докл. 3-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Новосибирск, 2011. – С. 248–251.

10. Уровень цистеина и гомоцистеина в крови и перитонеальной жидкости при остром деструктивном панкреатите / С. Л. Лобанов [и др.; в том числе **Л. С. Лобанов**] // 11-й съезд хирургов Российской Федерации : тез. докл. – Волгоград, 2011. – С. 209–210.

11. Уровень эндотелина и аутоантител к нему при остром панкреатите в сыворотке крови и абдоминальном экссудате / Н. И. Троицкая [и др.; в том числе **Л. С. Лобанов**] // Вопросы патогенеза типовых патологических процессов : тез. докл. 4-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Новосибирск, 2012. – С. 275–277.

12. Диагностические возможности лапароскопии при ферментативном перитоните / С. Л. Лобанов [и др.; в том числе **Л. С. Лобанов**] // 16-й съезд Российского Общества Эндоскопических Хирургов : тезисы // Эндоскопическая хирургия. – 2013. – № 1, выпуск № 2. – С. 106.

13. Лобанов, С. Л. Малоинвазивное дренирование bursa omentalis при остром деструктивном панкреатите / С. Л. Лобанов, **Л. С. Лобанов**, Ю. С. Ханина // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию Читинской государственной медицинской академии. – Чита, 2013. – С. 91–92.

14. Лобанов, С. Л. Малоинвазивные технологии в диагностике и лечении острого панкреатита / С. Л. Лобанов, **Л. С. Лобанов** // 19-й съезд Российского

Общества Эндоскопических Хирургов : тезисы докладов, Москва, 2016 г. // .Альманах института хирургии имени А.В. Вишневского. – 2016. – № 1. – С. 202–203.

15. Лобанов, С. Л. Лечебная лапароскопия при остром деструктивном панкреатите / С. Л. Лобанов, **Л. С. Лобанов** // Хирургия Забайкалья-2012 : труды межрегиональной научно-практической конференции. – Чита, 2012 – С. 111.

16. **Лобанов, Л. С.** Верификация причин возникновения перитонеального экссудата при проведении диагностической лапароскопии / **Л. С. Лобанов,** В. В. Анищенко // III съезд хирургов Забайкальского края : тезисы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Чита, 2016. – С. 43–44.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
КТ	– компьютерная томография
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ОЭЯП	– острые эрозивно-язвенные поражения
ФГДС	– фиброгастродуоденоскопия
APACHI	– the acute physiology, age, chronic health evaluation – шкала оценки острых и хронических функциональных изменений
IL	– интерлейкин
MODS	– multiple organ dysfunction score – шкала оценки полиорганной дисфункции
SAPS	– simplified acute physiology score – упрощенная шкала оценки острых функциональных изменений
SOFA	– sequential organ failure assessment – шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом
TNF	– фактор некроза опухолей