

На правах рукописи

Ким Денис Александрович

**ОБОСНОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ
ПРИ ОСТРОМ ТЯЖЕЛОМ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕМ ПАНКРЕАТИТЕ**

14.01.17 – хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Анищенко Владимир Владимирович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Прудков Михаил Иосифович**

(Уральский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой хирургических болезней ФПК и ПП, г. Екатеринбург)

доктор медицинских наук, доцент **Радионов Игорь Александрович**

(Кемеровский государственный медицинский университет, профессор кафедры госпитальной хирургии, г. Кемерово)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Красноярск)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2018 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, 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/435>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Заболеваемость острым панкреатитом (ОП) в России составляет в среднем 20–80 человек на 100 тысяч населения [Пельц В. А., 2010; Криворучко И. А., 2013]. Основной пик заболеваемости (до 70 %) отмечен у больных активного трудоспособного возраста (30–55 лет) [Хрупкин В. И., 2014; Deanne B., 2014]. По современным данным, в последние десятилетия общая летальность при ОП составляет 3–5 %, а при тяжелых формах достигает 28–85 % [Омельянович Д. А., 2015; Jafri N. S., 2009; Gao N., 2015]. Несмотря на обилие вариантов диагностического алгоритма и хирургической тактики при тяжелом остром панкреатите, сохраняется неудовлетворенность результатами лечения – длительные сроки госпитализации, значительное количество осложнений и высокая летальность [Савельев В. С., 2008; Багненко С. Ф., 2014; Ke Lu, 2014; Yokoe M., 2015]. Основные причины столь неутешительных результатов лечения объясняются ошибками диагностики, в том числе поздней верификацией диагноза, недооценкой степени тяжести и прогноза заболевания, а также отсутствием единого подхода в выборе сроков хирургического лечения [Мерзликин Н. В., 2014; Хрупкин В. И., 2014; Cho J. H., 2015]. Нерешенным и противоречивым остается вопрос оптимизации ранней диагностики острого панкреатита и прогноза течения заболевания [Лубянский В. Г., 2014; Трубачева А. А., 2014; Staunbi S. M., 2015]. Имеющийся на сегодня широкий спектр клинико-лабораторных методов исследования и интегральных шкал не нашел широкого применения в практической медицине в связи со сложностью методов, низкой информативностью, отсутствием прогностической значимости и дороговизной исследований [Чикаев В. Ф., 2013; Ермолов А. С., 2013; Deanne B., 2014; Congye W., 2015].

Другим принципиальным вопросом остается выбор оптимальных сроков хирургического вмешательства. В российских и зарубежных литературных источниках приводятся диаметрально противоположные позиции. Ряд хирургов категорически отвергают хирургические операции в стерильную фазу заболевания [Балныков С. И., 2010; Затевахин И. И., 2014; Banks P. A., 2015], рекомендуя оперативные вмешательства не ранее 2–4 недель от начала заболевания. Другие считают необходимым оперативное вмешательство при

распространенной стерильной некротической деструкции в ранние сроки [Waele J., 2006; Leppaniemi A., 2011; Cirrocchi R., 2013; Brunschot S., 2015]. Несмотря на имеющиеся противоречия в сроках хирургического лечения, сохраняются высокая летальность и длительные сроки госпитализации как при ранней хирургической тактике, так и при поздней. Ключевой проблемой остается отсутствие объективных критериев, определяющих показания к раннему хирургическому вмешательству, а принятие решений об операции на ранних стадиях заболевания базируется на неэффективности консервативной терапии или изменениях отдельных клинико-лабораторных показателей.

Вышеизложенное определяет необходимость в поиске достоверных критериев, определяющих показания к раннему хирургическому вмешательству при ТОП.

Степень разработанности темы диссертации. Несмотря на имеющийся в литературных данных диссонанс в выборе сроков оперативного вмешательства, нами не обнаружено публикаций по сравнительному анализу послеоперационных изменений интегральных шкал и воспалительных маркеров у больных, оперированных в разные сроки, также и не встречаются данные по изучению корреляционной взаимосвязи интегральных шкал APACHE II, BISAP, внутрибрюшного давления и С-реактивного белка при остром панкреатите.

Цель исследования. Улучшение результатов хирургического лечения больных с острым тяжелым некротизирующим панкреатитом.

Задачи исследования

1. Сопоставить и оценить динамику изменений С-реактивного белка, интегральных шкал APACHE II, BISAP и внутрибрюшного давления при тяжелом остром панкреатите.

2. Сравнить данные интегральных шкал с результатами компьютерной томографии брюшной полости с контрастированием, оценить тяжесть и прогноз заболевания при различной конфигурации некроза поджелудочной железы.

3. На основании результатов исследования предложить и обосновать показания к раннему хирургическому вмешательству у больных с тяжелым острым панкреатитом.

4. Разработать метод раннего прогнозирования тяжелого течения острого панкреатита с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии, определить его диагностическую и прогностическую значимость.

Научная новизна. В представленной работе проведен сравнительный анализ хирургического лечения больных с тяжелым острым панкреатитом, оперированных в ранние и поздние сроки заболевания. Изучена роль внутрибрюшного давления, С-реактивного белка, интегральных шкал APACHE II и BISAP в выборе хирургической тактики, доказана их прямая корреляционная взаимосвязь. Проведен анализ локализации и глубины некроза поджелудочной железы по данным КТ брюшной полости с контрастным усилением, проведена оценка тяжести и прогноза заболевания при различной конфигурации некроза поджелудочной железы. Впервые разработан метод раннего прогнозирования тяжелого течения острого панкреатита с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, исследованы диагностические и прогностические возможности метода в определении показаний к хирургическому вмешательству. На основании проведенного исследования предложены и обоснованы критерии, определяющие показания к раннему хирургическому вмешательству при тяжелом остром панкреатите.

Теоретическая и практическая значимость работы. В настоящей работе показаны критерии выбора ранних сроков хирургического вмешательства при тяжелом остром панкреатите, предложен и обоснован тактический алгоритм в определении тяжести и прогноза заболевания. Предложен новый метод диагностики неблагоприятного течения острого панкреатита, основанный на применении высокоэффективной жидкостной хроматографии. Разработка и внедрение данного метода диагностики позволили снизить летальность за счёт своевременной оценки тяжести состояния и прогноза заболевания, а также определить сроки и своевременность хирургического лечения. Новизна предложенного метода прогнозирования течения острого панкреатита подтверждена патентом РФ № 2637637 от 05 декабря 2017 г.

Методология и методы диссертационного исследования. Основой методологии диссертационной работы стали данные проведенных российских и

зарубежных исследований по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, особенностям диагностики и хирургического лечения тяжелого острого панкреатита. Методы настоящего исследования выбраны следующие: оценка С-реактивного белка крови, интегральная оценка тяжести состояния больных по APACHE II и BISAP, динамический мониторинг внутрибрюшного давления, анализ КТ-томограмм брюшной полости с контрастированием, высокоэффективная жидкостная хроматография сыворотки крови. Исследование выполнено с учетом принципов доказательной медицины. Полученные данные обработаны с использованием стандартных методов статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. При тяжелом остром панкреатите интегральные шкалы APACHE II, BISAP, уровень С-реактивного белка и внутрибрюшное давление имеют прямую корреляционную связь.
2. Глубокий поперечный некроз (50 % и более) проксимальных отделов поджелудочной железы по данным компьютерной томографии брюшной полости характеризуется более тяжелым состоянием больных и менее благоприятным прогнозом течения заболевания.
3. Тяжелый острый панкреатит, сопровождающийся абдоминальным компартмент-синдромом или стойкой внутрибрюшной гипертензией (18 мм рт. ст. и более), уровнем С-реактивного белка более 250 мг/л, показателями интегральных шкал APACHE II более 25 баллов, BISAP более 3 баллов и глубоким некрозом проксимальных отделов поджелудочной железы, служит показанием к раннему хирургическому вмешательству.
4. Высокоэффективная жидкостная хроматография сыворотки крови может быть использована для прогнозирования тяжелого течения острого панкреатита и определения сроков хирургического лечения.

Степень достоверности. Достоверность результатов диссертации в ретроспективном исследовании основывается на ретроспективном анализе обследования и лечения 40 пациентов с тяжелым острым панкреатитом, о чем свидетельствуют записи в медицинских картах стационарных больных, представленные на проверку первичной документации. В проспективном исследовании проведен хроматографический анализ 81 пробы сыворотки

крови, в том числе 29 больных с тяжелым острым панкреатитом. Нормальность распределения оценена по критерию Шапиро – Уилкса. Достоверность различий оценены по критериям Манна – Уитни, углового преобразования Фишера. Корреляционная взаимосвязь оценена по коэффициенту корреляции Спирмена. Динамическое сравнение связанных выборок, измеряемых в двух разных условиях, проведено при помощи построения интервальных динамических рядов с показателями темпов убыли значений. Расчеты проведены при помощи программы статистической обработки SPSS Statistics 16.0 IBM.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы представлены и обсуждены на заседании Новосибирского отделения Российского общества хирургов (Новосибирск, 2016), на 5-й межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы абдоминальной хирургии» (Томск, 2016), на 11-й межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы хирургии», посвященной 90-летию со дня рождения академика Российской академии медицинских наук Л. В. Полуэктова (Омск, 2017), на 6-м съезде хирургов Сибири и Дальнего Востока «Актуальные проблемы хирургии» (Иркутск, 2017). Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы хирургических методов лечения заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2018).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России по теме: «Разработка и совершенствование методов профилактики, раннего выявления и хирургического лечения повреждений и заболеваний органов грудной и брюшной полости, органов головы, шеи и опорно-двигательного аппарата», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910167-4.

Исследования проведены в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации и с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных в статье «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека»

(Бюллетень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г.). Проведение исследования одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 80 от 17 декабря 2015 г.).

Внедрение результатов исследования. Результаты проведенного исследования внедрены в практическую деятельность 1-го хирургического отделения Гастроэнтерологического центра НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный ОАО «Российские железные дороги» (г. Новосибирск), хирургической клиники ЗАО Медицинский центр «АВИЦЕННА» (г. Новосибирск), клиники Центра новых медицинских технологий, а также используются в учебном процессе на кафедре хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Новосибирского государственного медицинского университета.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 1 патент на изобретение и 3 статьи в журналах и изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 основных глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстрированного материала и приложений. Список литературы представлен 150 источниками, из которых 76 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 15 таблиц и 32 рисунков.

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован лично автором. Автор принимал непосредственное участие в лечении больных и выполнении оперативного этапа лечения, а также в периоперационном ведении больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование состоит из двух частей: ретроспективного и проспективного исследований.

Ретроспективное исследование. Проведен сравнительный анализ

хирургического лечения 20 больных с ТОП алкогольной этиологии, оперированных в ранние сроки (с 1 по 4 сутки с момента поступления) – основная группа (группа № 1), и 20 больных с ТОП алкогольной этиологии, сопоставимых с первой группой по этиологии, давности заболевания и тяжести состояния на момент поступления, оперированных в поздние сроки согласно «стандартной тактике» (2–4 недели с момента поступления) – группа сравнения (группа № 2).

Комплекс общеклинических лабораторных методов состоял из стандартных рутинных методов исследования, применяющихся в обеих клиниках и регламентированных рекомендациями Международного консенсуса по острому панкреатиту (2012) и Российского общества хирургов (2014). Для проведения исследования нами приняты следующие учетные показатели: уровень С-реактивного белка, интегральные оценки по шкалам APACHE II и BISAP, КТ брюшной полости с контрастированием (с оценкой конфигурации некроза поджелудочной железы по Дюжевой Т. Г. и соавт.), мониторинг внутрибрюшного давления (по Kron et al. (в группе № 1).

Результаты исследований, которые было возможно оценить количественно, были объединены в файл базы данных программы Microsoft Office Excel 2016. Расчеты проводились при помощи программы SPSS Statistics 16.0 IBM. При анализе групп рассчитывали медиану – Me, максимальное и минимальное значение признаков и квартилей (0,25 и 0,75). Сравнительный анализ результатов двух групп проводился при помощи непараметрического U критерия Манна – Уитни для независимых выборок. Динамическое сравнение связанных выборок, измеряемых в двух разных условиях, проводилось при помощи построения интервальных динамических рядов с показателями темпов убыли значений. С целью оценки линейной зависимости (связи) использовался коэффициент корреляции Спирмена. Для сравнения двух выборок по частоте встречаемости одного признака использовался χ^2 критерий углового преобразования Фишера. Для определения достоверности различий в группах определялся критический уровень значимости – p . При этом нулевая гипотеза (H_0) отклонялась при $p < 0,05$.

Перспективное исследование. Была использована высокоэффективная жидкостная хроматография. Всего проанализирована 81 проба сыворотки крови

человека: здоровые доноры – всего 17, которым присвоена литера Д (донор): пробы от Д01 до Д17; больные панкреатитом легкой и среднетяжелой степени, у которых проба крови взята до начала лечения, и по умолчанию принято, что исход заболевания благоприятный – всего 14, которым присвоена литера П (панкреатит): пробы П21, П26, П29, П33, П35, П36, П37, П41, П45, П47, П49, П50, П51, П53; больные с тяжелым острым панкреатитом с неблагоприятным исходом – всего 29, которым присвоены литеры ПТ (панкреатит тяжелый): пробы от ПТ1 до ПТ29.

Полученные хроматограммы обработаны в программе КолибриСпектр с помощью программного модуля для кластерного анализа. На первом этапе произведена автоматическая разметка пиков испарения метаболитов по критериям отбора (высота пика не менее 0,02 е. о. п., удерживание не менее 800 мкл). На втором этапе пикам метаболитов присвоены номера и построена таблица метаболитов. При первом появлении пика метаболита присваивалось имя Ах-у, где Ах – номер пробы, где впервые встретился данный пик, у – номер пика на хроматограмме (рисунок 1).

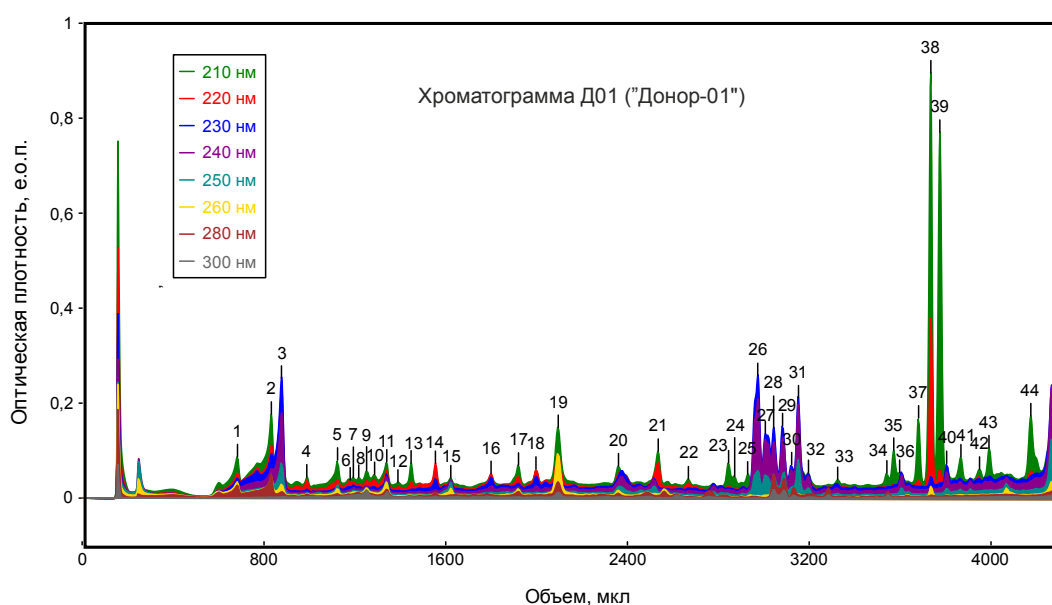


Рисунок 1 – Пример хроматограммы здорового донора (Д01)

Потенциальными маркерами наличия панкреатита или тяжелого течения панкреатита являются следующие метаболиты:

- отсутствуют у здоровых людей и присутствуют у больных;
- присутствуют только у здоровых;

- средняя по выборке концентрация статистически значимо отличается между здоровыми и больными.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

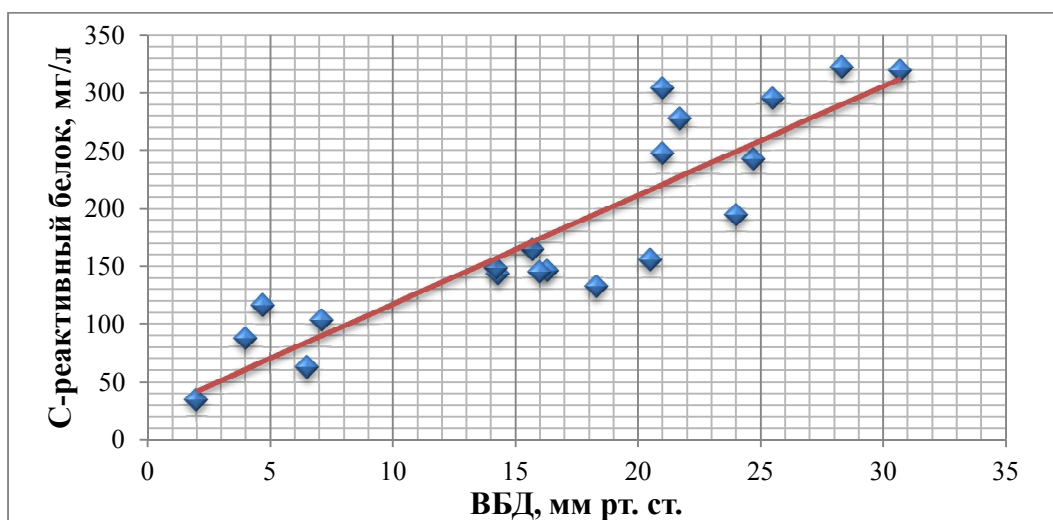
Результаты ретроспективного исследования. Первым этапом исследования стало изучение и анализ исследуемых групп по основным показателям при поступлении: полу, возрасту, тяжести состояния (шкалы APACHE II, BISAP) и основным лабораторным показателям (уровень альфа-амилазы крови и С-реактивного белка).

При ретроспективном исследовании эпидемиологические параметры исследуемых групп: пол, возраст, длительность анамнеза – статистически однородны и во многом созвучны с мировыми данными. Пиковая частота заболеваемости отмечена у лиц активного трудоспособного возраста до 55 лет: 65 % в первой группе и 60 % во второй группе.

При сравнительном анализе мы отметили, что больные обеих групп имеют схожую тенденцию развития заболевания на начальных этапах, при этом квартильный размах в каждой группе демонстрирует относительно низкую вариацию основных клинико-лабораторных показателей в первые сутки. Средняя балльная оценка по шкале APACHE II у больных в первые сутки в группе № 1 составила $Me = 22,5$ [19,25; 26] балла, в группе № 2 $Me = 20,5$ [19; 27] балла ($p < 0,05$), такую статистическую однородность мы отметили и при оценке по BISAP: в группе № 1 $Me = 2,0$ [2; 3] балла, в группе № 2 $Me = 2,5$ [1,75; 3] ($p < 0,05$), а также при оценке СРБ, составившего в группе № 1 $Me = 151,5$ [114,25; 254,5] мг/л, в группе № 2 $Me = 162,0$ [150; 187,5] мг/л ($p < 0,05$), и альфа-амилазы крови: в группе № 1 $Me = 787,5$ [502,25; 996] Ед/л, в группе № 2 $Me = 724$ [627; 1098,25] Ед/л ($p < 0,05$).

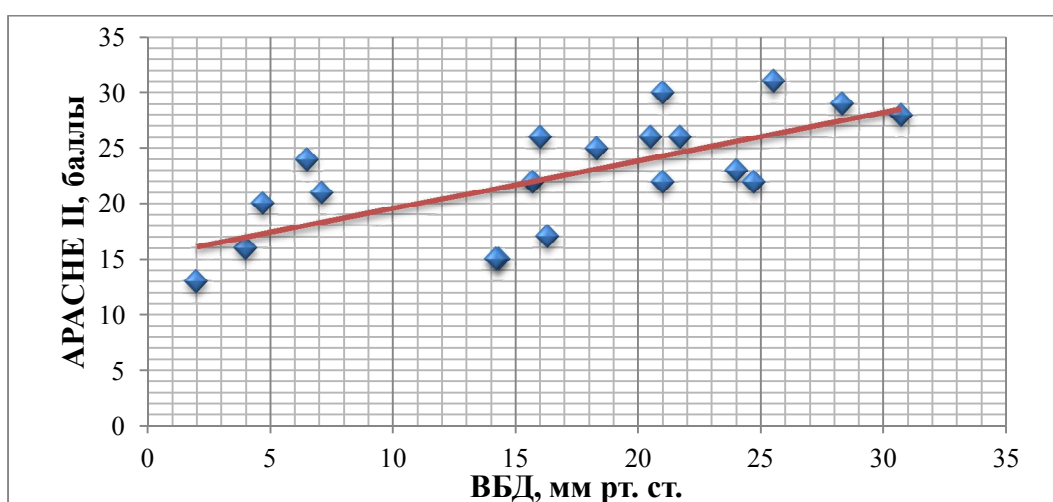
Выбор сроков и показания к операции в двух группах различны. Приверженность к «активно-выжидательной тактике» в группе № 2 характеризовалась и более поздними сроками первого оперативного вмешательства, составляя в среднем $Me = 12,3$ сутки (диапазон от 9 до 21 суток с момента поступления). Принятие решения об оперативном вмешательстве основывалось на эмпирических данных, неэффективности консервативной терапии, признаках инфицирования некротического процесса и изменениях отдельных клинико-лабораторных показателей.

В группе №1 особое внимание было уделено оценке ВБГ при поступлении и динамическом наблюдении. Анализ историй болезни больных при поступлении показал, что внутрибрюшная гипертензия зарегистрирована у 90 % пациентов с ТОП ($n = 18$), абдоминальный компартмент-синдром выявлен у 45 % больных ($n = 9$). С помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена статистически доказана прямая корреляционная связь внутрибрюшного давления с показателями СРБ, балльными оценками APACHE II и BISAP: $r = 0,8$, $r = 0,7$ и $r = 0,55$ соответственно (рисунки 2, 3 и 4).



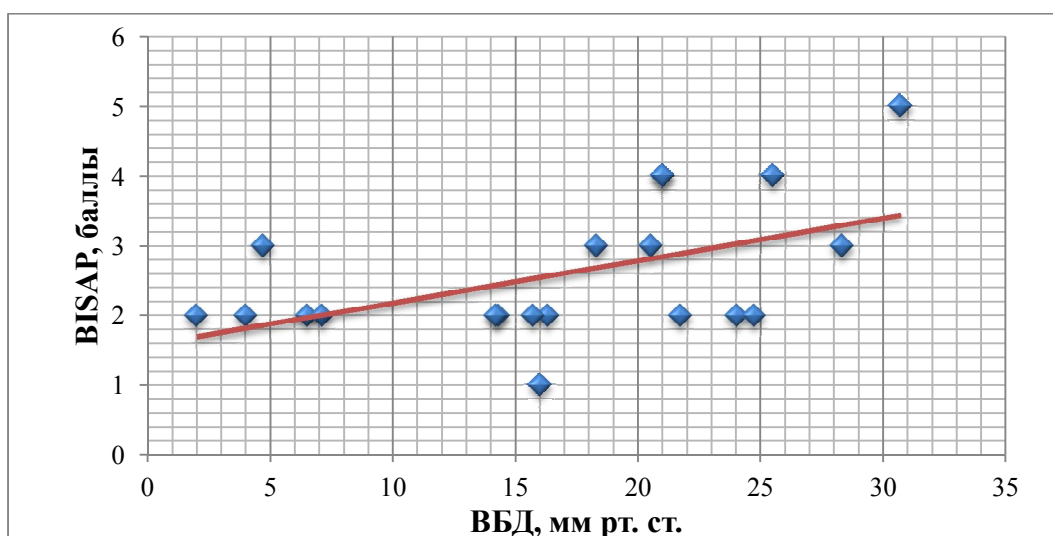
Примечание: X – ВБД, Y – С-реактивный белок. $r = 0,8$, связь между признаком Y и фактором X сильная и прямая.

Рисунок 2 – Ранговая корреляционная связь ВБД и СРБ



Примечание: X – ВБД, Y – АРАСНЕ II. $r = 0,7$, связь между признаком Y и фактором X сильная и прямая.

Рисунок 3 – Ранговая корреляционная связь ВБД и АРАСНЕ II



Примечание: X – ВБД, Y – BISAP. $r = 0,55$, связь между признаком Y и фактором X средняя и прямая.

Рисунок 4 – Ранговая корреляционная связь ВБД и BISAP

Ключевым критерием для раннего оперативного вмешательства в группе № 1 больных было сочетание стойкой или прогрессирующей ВБГ (18 мм рт. ст. и более) с высокими цифрами СРБ более 250 мг/л, АРАСНЕ II более 25 баллов, BISAP более 3 баллов.

В среднем, сроки первого хирургического вмешательства в группе № 1 составили $Me = 2,8$ суток (диапазон от 1 до 4 суток с момента поступления).

Такое достоверно значимое различие в сроках оперативного вмешательства характеризовалось и различными клинико-лабораторными показателями на момент операции (таблица 1).

Таблица 1 – Средние показатели учетных признаков в день операции

Показатель	Группа № 1			Группа № 2		
	СРБ (мг/л)*	АРАСНЕ II (баллы)**	BISAP (баллы)***	СРБ мг/л*	АРАСНЕ II (баллы)**	BISAP (баллы)***
Медиана (Me)	272,5	29,5	3,5	317,5	34	4
Квартили [0,25; 0,75]	[201,75; 294,5]	[26; 31,25]	[3; 4]	[297,75; 376,25]	[33; 36]	[4; 5]
Примечание:* – достоверность различий в двух группах по СРБ $p \leq 0,05$; ** – достоверность различий в двух группах по АРАСНЕ II $p \leq 0,05$; *** – достоверность различий в двух группах по BISAP $p \leq 0,05$.						

Раннее оперативное вмешательство в группе № 1 не преследовало цели вскрытия забрюшинного пространства в виду возможного инфицирования очагов некроза, а носило декомпрессионный характер. Применяемые ранние вмешательства в группе № 1 больных были следующие:

- декомпрессионная лапаротомия с ушиванием только кожи, при наличии выпота в брюшной полости – санация, дренирование, что позволяло в большинстве случаев добиться стойкой нормализации ВБД;

- при отсутствии эффекта от декомпрессионной лапаротомии, что было обусловлено распространенной асептической флегмоной, выполнялась латеро-медиальная мобилизация параколярных пространств и дренирование брюшной полости;

- в последующем при повторных операциях в случае распространенной некротической деструкции проводилось вскрытие сальниковой сумки, установка закрытой проточно-промывной системы, секвестрэктомии.

В группе № 2, в основном, хирургические вмешательства включали: секвестрэктомию, санацию и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости, мобилизацию двенадцатиперстной кишки по Кохеру при локализации некротического процесса в области головки ПЖ, мобилизацию забрюшинных пространств по боковым переходным складкам восходящей и нисходящей ободочной кишки при параколярных флегмонах. Последующие операции проводились «по требованию».

Проведен анализ изменения показателей СРБ и интегральных шкал после первого оперативного вмешательства. Несмотря на общую тенденцию к снижению вышеуказанных показателей в обеих группах, с помощью построения интервальных ранговых динамических рядов наглядно прослеживается более регрессивный темп убыли в группе № 1. Снижение СРБ в группе № 1 происходит с большим процентным регрессом уже на 1-е сутки (14,6 % и 4,1 %), достигая 74 % на 10-е сутки после операции, тогда как 14,6 % и 47 % соответственно в группе № 2 (рисунок 5).

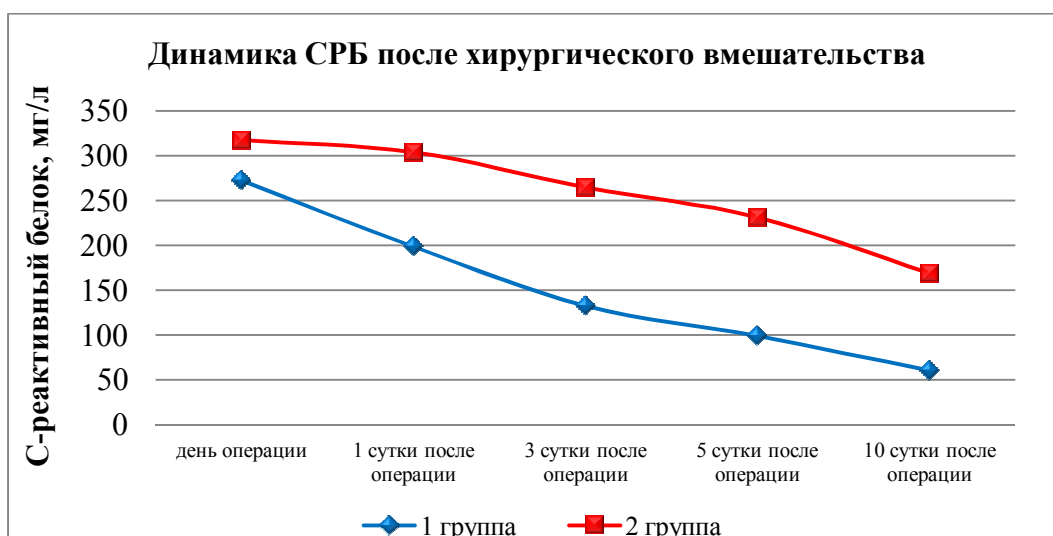


Рисунок 5 – Динамика СРБ после хирургического вмешательства

Аналогичную картину мы отметили при изучении интегральных показателей АРАСНЕ II. У больных группы № 2 тяжесть состояния практически не меняется в течение суток после операции, незначительно снижаясь на 3-и и 5-е сутки, и остается тяжелым даже на 10-е сутки после операции (рисунок 6).

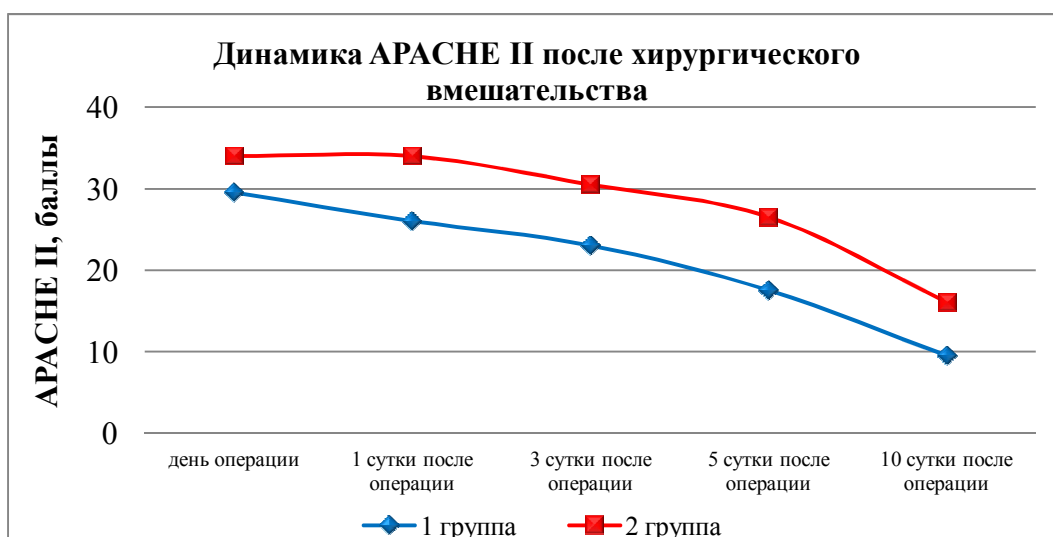


Рисунок 6 – Динамика АРАСНЕ II после хирургического вмешательства

В отношении динамики интегральных оценок по BISAP на следующие сутки после операции прогноз летальности все еще остается высоким, однако в группе № 1 больных уже на 3-и сутки прогноз летальности снижается, а на 5-е сутки после операции становится минимальным. Несколько иначе

развивается ситуация в группе № 2, где более 5 суток прогноз летальности все ещё остается высоким (рисунок 7).

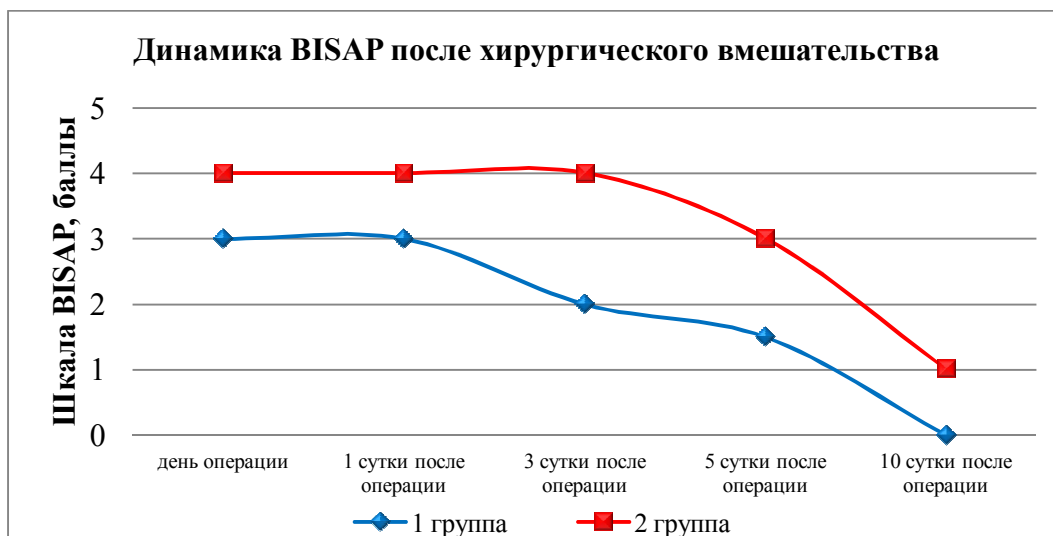


Рисунок 7 – Динамика BISAP после хирургического вмешательства

Отдельный интерес заслуживает анализ КТ-картин у оперированных больных. Исследование показало, что ситуация возможности формирования «внутреннего панкреатического свища» вследствие наличия жизнеспособной паренхимы ПЖ дистальнее места некроза была (Тип А) выявлена у 10 больных группы № 1 и у 7 больных группы № 2. У 3 больных первой группы и 2 больных второй группы некроз располагался в области хвоста ПЖ. За ним не было выявлено жизнеспособной паренхимы, и вероятность поступления панкреатического сока в забрюшинное пространство была меньше (Тип В). У 7 больных группы № 1 и 6 больных группы № 2 некроз располагался в нескольких отделах ПЖ (Тип С). Дальнейший анализ историй болезни, протоколов операций и динамического КТ-исследования показал, что частота развития распространенного парапанкреатита (РП) у больных с наличием глубоких некрозов проксимальных отделов ПЖ (более 50 % поперечного сечения ПЖ и полный поперечный некроз) значительно выше, чем в группе с поражением дистальных отделов ПЖ и неглубокими некротическими изменениями в головке ПЖ (Тип А 1) ($p < 0,05$). Достоверно отмечено, что у больных с типами А 2, А 3 и типами С 2, С 3 жидкостные скопления значимо преобладают над инфильтративными изменениями ($p < 0,05$). Ситуации

аналогичны в обеих группах и статистически не отличались ($p > 0,05$). При глубоком поперечном некрозе (50 % и более) проксимальных отделов ПЖ тяжесть состояния больных приобретает более неблагоприятный характер, что, очевидно, связано с повреждением главного панкреатического протока, развитием распространенного парапанкреатита и более прогрессирующим течением заболевания. Обратная картина у больных с дистальным поражением ПЖ и/или глубиной поперечного некроза менее 50 % (рисунок 8).

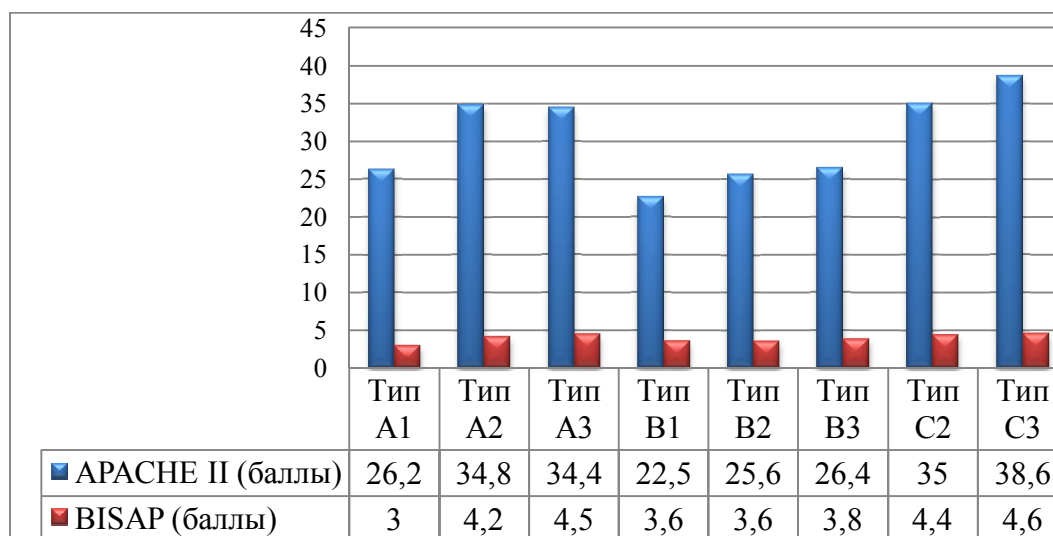


Рисунок 8 – Тяжесть состояния больных с ТОП в зависимости от локализации и глубины некроза поджелудочной железы

Общие результаты хирургического лечения в исследуемых группах оказались следующими:

- общий койко-день составил в группе № 1 $Me = 62,5$ дня, в группе № 2 $Me = 90,0$ дней;
- общее количество дней в АРО (ОРИИТ) составило в группе № 1 $Me = 22,5$ дня, в группе № 2 $Me = 60$ дней.

Оптимизация хирургической тактики в группе № 1 позволила снизить летальность до 10 % (умерло двое больных). В группе № 2 летальность составила 35 % (умерло семь больных).

Результаты проспективного исследования. Проведено исследование 81 пробы сыворотки крови методом ВЭЖХ и сформирован общий банк всех выявленных метаболитов сыворотки крови (814 веществ). После обработки данных выделено семь переменных, которые вносят наибольший вклад в

канонические функции. Средняя концентрация метаболитов Д01-37, Д02-05, Д01-26 у больных тяжелым панкреатитом вырастает более чем в два раза по сравнению с нетяжелой формой, и доверительные интервалы не пересекаются. Доверительные интервалы для метаболитов Д01-35 и Д03-31 значительно пересекаются, хотя средние концентрации при этом вырастают в 1,5 раза. Интересно поведение метаболитов Д02-45 и Д03-33, они часто встречаются как у больных нетяжелой формой панкреатита, так и у здоровых, но при этом практически отсутствуют у больных тяжелой формой. При дальнейшей обработке данных была выявлена группа метаболитов, встречающихся только у больных с тяжелой формой не менее чем в 20 % проб. Эти метаболиты в полной мере являются маркерами заболевания. Всего таких метаболитов обнаружено 13. Учитывая, что пробы у тяжелых больных взяты на момент пиковых показателей СРБ, интегральных шкал и ВБД, т. е. в момент принятия решения об операции, данные маркеры сигнализируют о неблагоприятном течении заболевания и являются прогностическими. Данное условие прямо доказывает своевременность операции, а значит и показывает необходимость в проведении раннего оперативного вмешательства при выявлении указанных маркеров.

Таким образом, выделено 20 маркеров тяжелого панкреатита, из которых 5 – это вещества, характерные и для здоровых людей, но значительно повышающих концентрацию при ТОП; 2 – присутствуют как у больных нетяжелой формой панкреатита, так и у здоровых, но практически отсутствуют у больных тяжелой формой; 13 метаболитов – уникальны только для больных с ТОП.

ВЫВОДЫ

1. Уровень С-реактивного белка, индексы интегральных шкал АРАСНЕ II, BISAP и внутрибрюшное давление у больных с тяжелым острым панкреатитом имеют статистическую прямую корреляционную связь.

2. Глубокие поперечные некрозы (50 % и более) проксимальных отделов поджелудочной железы приводят к развитию «внутреннего панкреатического свища», распространенному парапанкреатиту и характеризуются более тяжелым состоянием больных и менее благоприятным прогнозом заболевания.

3. Раннее хирургическое вмешательство при тяжелом остром панкреатите и совокупности абдоминального компартмент-синдрома или

стойкой внутрибрюшной гипертензии (18 мм рт. ст. и более), уровня С-реактивного белка более 250 мг/л, показателей шкал APACHE II более 25 баллов, BISAP более 3 баллов и глубокого некроза (50 % и более) проксимальных отделов поджелудочной железы приводит к стойкой нормализации внутрибрюшного давления, клинически значимому снижению показателей интегральных шкал и уровня С-реактивного белка на 2-3 сутки после операции.

4. Метаболическое профилирование сыворотки крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии дает воспроизводимые статистически значимые результаты. Выделена группа из 13 метаболитов сыворотки крови человека, уникальных для тяжелого течения острого панкреатита.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При комплексной динамической оценке степени тяжести и прогноза тяжелого острого панкреатита рекомендуется использовать интегральные шкалы APACHE II, BISAP, определение уровня С-реактивного белка крови, проводить мониторинг внутрибрюшного давления и КТ брюшной полости с контрастированием с оценкой локализации и глубины некроза поджелудочной железы.

2. Тяжелый острый панкреатит, сопровождающийся абдоминальным компартмент-синдромом или стойкой внутрибрюшной гипертензией (18 мм рт. ст. и более), уровнем С-реактивного белка более 250 мг/л, показателями шкал APACHE II более 25 баллов, BISAP более 3 баллов и глубоким некрозом (50 % и более) проксимальных отделов поджелудочной железы, служит показанием к раннему хирургическому вмешательству.

3. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии рекомендуется к использованию в диагностике и оценке прогноза течения острого панкреатита.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Обоснование необходимости раннего хирургического лечения больных с тяжелым острым панкреатитом по совокупности признаков / В. В. Анищенко [и др., в том числе Д. А. Ким] // **Сибирское медицинское обозрение.** – 2017. – № 3. – С. 43–49.

2. Предикторы раннего хирургического вмешательства у больных с тяжелым острым панкреатитом / В. В. Анищенко [и др., в том числе **Д. А. Ким**] // **Acta Biomedica Scientifica**. – 2017. – № 6 (2). – С. 86–91.

3. Анищенко, В. В. Роль внутрибрюшной гипертензии в лечении больных с тяжелым острым некротизирующим панкреатитом / В. В. Анищенко, **Д. А. Ким**, Ю. М. Ковган // **Международный научно-исследовательский журнал**. – 2016. – № 12-5 (54). – С 60–62.

4. **Пат. 2637637** Российская Федерация, МПК (2006.01) G01M 30/02. Способ прогнозирования тяжелого течения острого панкреатита / В. В. Морозов [и др., в том числе **Д. А. Ким**]; заявитель и патентообладатель Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук. – № 2016147491; заявл. 02.12.2016; опубл. 05.12.2017. – Бюл. № 34. – С. 1.

5. Features of surgical strategy of treatment of patients with severe acute necrotizing pancreatitis / V. V. Anisichenko [et all...among then **D. A. Kim**] // **Pancreatology**. – 2017. – Vol. 17 (3) – P. 60.

6. Тяжелый острый некротизирующий панкреатит: вопросы хирургической тактики / В. В. Анищенко [и др., в том числе **Д. А. Ким**]; // Материалы Национального хирургического конгресса совместно с 20-м юбилейным съездом РОЭХ : тезисы, Москва, 2017 // Альманах института имени А. В. Вишневского. – 2017. – № 1. – С. 869–871.

7. Диагностическая и прогностическая значимость ранней МСКТ-ангиографии у больных с острым некротизирующим панкреатитом / В. В. Анищенко [и др., в том числе **Д. А. Ким**] // Материалы Национального хирургического конгресса совместно с 20-м юбилейным съездом РОЭХ : тезисы, Москва, 2017 // Альманах института имени А. В. Вишневского. – 2017. – № 1. – С. 871–872.

8. Новые возможности диагностики неблагоприятного течения острого панкреатита / Г. И. Барам [и др., в том числе **Д. А. Ким**] // Материалы Национального хирургического конгресса совместно с 20-м юбилейным съездом РОЭХ : тезисы, Москва, 2017 // Альманах института имени А. В. Вишневского. – 2017. – № 1. – С. 1390–1391.

9. Анищенко, В. В. Диагностические и прогностические возможности

мультиспиральной компьютерной томографии у больных с острым панкреатитом / В. В. Анищенко, **Д. А. Ким**, Ю. М. Ковган // Материалы 1-го съезда хирургов ЦФО : тезисы. – г. Рязань, 2017. – С. 81–82.

10. Оптимизация хирургической тактики при остром тяжелом некротизирующем панкреатите / В. В. Анищенко [и др., в том числе **Д. А. Ким**]; // Развитие отраслевого здравоохранения на Западно-Сибирской железной дороге : сборник статей, посвященный 120-летию Отделенческой клинической больницы на станции Омск-Пассажирский ОАО «РЖД». – Омск, 2016. – С 114–117.

11. Анищенко, В. В. Интегральная оценка степени тяжести больных с острым панкреатитом (аналитический обзор литературы) / В. В. Анищенко, **Д. А. Ким**, Ю. М. Ковган // Развитие отраслевого здравоохранения на Западно-Сибирской железной дороге : сборник статей, посвященный 120-летию Отделенческой клинической больницы на станции Омск-Пассажирский ОАО «РЖД». – Омск, 2016. – С 37–40.

12. Анищенко, В. В. Тактические аспекты в лечении больных с тяжелым острым некротизирующим панкреатитом / В. В. Анищенко, **Д. А. Ким**, Ю. М. Ковган // Актуальные вопросы современной хирургии: материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 120-летию М. А. Подгорбунского и 60-летию лечебного факультета КемГМУ. – Кемерово, 2016. – С. 18–21.

13. Анищенко, В. В. Роль внутрибрюшной гипертензии в хирургической тактике при тяжелом остром панкреатите / В. В. Анищенко, **Д. А. Ким**, Ю. М. Ковган // Актуальные вопросы абдоминальной хирургии : материалы 5-й межрегиональной научно-практической конференции : тезисы. – Томск, 2016. – С. 5–7.

14. **Ким, Д. А.** Особенности хирургической тактики в лечении больных с острым тяжелым некротизирующим панкреатитом / **Д. А. Ким**, Ю. М. Ковган, П. А. Платонов // Материалы 5-й научно-практической конференции молодых ученых Сибирского и Дальневосточного федеральных округов : сборник статей. – Иркутск, 2016. – С. 46–53.

15. Систематизация учетных признаков, определяющих показания к раннему хирургическому вмешательству при тяжелом остром панкреатите /

В. В. Анищенко [и др., в том числе **Д. А. Ким**] // Актуальные проблемы хирургии: сборник статей 11-й межрегиональной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения академика РАН, профессора Л.В. Полуэктова. – г. Омск, 2016. – С.66–73.

16. Возможности МСКТ-ангиографии у больных с острым некротизирующим панкреатитом / В. В. Анищенко [и др., в том числе **Д. А. Ким**] // Актуальные вопросы панкреатологии, гепатологии и билиарной хирургии: материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 50-летию образования Кузбасского областного гепатологического центра. – Кемерово, 2017. – С. 17–19.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКС	– абдоминальный компартмент-синдром
ВБГ	– внутрибрюшная гипертензия
ВБД	– внутрибрюшное давление
ВЭЖХ	– высокоэффективная жидкостная хроматография
Литера Д	– донор (здоровый)
Литера П	– панкреатит (нетяжелый)
Литера ПТ	– панкреатит тяжелый
ОП	– острый панкреатит
РП	– распространенный парапанкреатит
СРБ	– С-реактивный белок
ТОП	– тяжелый острый панкреатит
APACHE II	– Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
BISAP	– Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis