

Современные возможности прогнозирования инфицированного панкреонекроза

Гомельская областная клиническая больница

Проблема острого панкреатита — одна из самых сложных в неотложной хирургии органов брюшной полости. В последние годы значительно увеличилось количество больных острым панкреатитом (до 15%). По частоте госпитализации в ургентной хирургии это заболевание выходит на одно из первых мест [5, 48, 49].

Несмотря на достигнутые успехи в совершенствовании диагностики, интенсивной терапии, антибактериальной терапии, хирургических методов лечения с привлечением возможностей мини-инвазивной хирургии, общая летальность при тяжелом остром панкреатите на протяжении последних десятилетий сохраняется на высоком уровне — 10–30%, а при инфицированном панкреонекрозе достигает 85% [3, 8, 12].

В прогнозировании панкреатической инфекции с точки зрения принятия тактических решений выделяют два важных периода. При поступлении больного в стационар следует определить вероятность развития инфекционных осложнений с выделением группы пациентов, которые нуждаются в целенаправленной профилактике панкреатической инфекции. Второй период наступает, когда имеется «вторая волна» ухудшения состояния больного на 2–3-й неделе от начала заболевания или не наблюдается улучшения объективных показателей тяжести состояния, несмотря на проводимую интенсивную терапию, что чаще всего связывают с развитием инфицированного панкреонекроза [1]. На этом этапе необходимо своевременно выявить признаки

инфекционных осложнений и перейти к достоверной диагностике панкреатической инфекции с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) под УЗ/КТ-контролем [19].

Определение степени тяжести острого панкреатита и прогнозирование летального исхода при панкреонекрозе достаточно широко отражены в медицинской литературе, тогда как прогнозированию возможного развития панкреатической инфекции, несмотря на большую значимость этой проблемы, посвящены лишь единичные исследования [11, 32, 35]. H.G. Beger et al. [11] показали, что частота инфекционных осложнений при панкреонекрозе коррелирует с продолжительностью болезни. По их данным, при операциях, выполненных по поводу панкреонекроза, инфицирование выявлено у 24 % больных через 1 неделю, у 36 % — через 2 недели и у 72 % — через 3 недели с момента заболевания. Аналогичные данные получены S.G. Gerzof et al. [24]. Эти авторы, используя ТИАБ ткани поджелудочной железы при панкреонекрозе, выявили инфицирование в 22% случаев через 1 неделю и в 55 % — через 2 недели от начала заболевания. Другая группа исследователей на большом клиническом материале [43] обнаружила инфицирование ткани поджелудочной железы в 2,8% случаев в течение первой недели, у 28,8% и 39,7% больных панкреонекрозом — в течение третьей и четвертой недель с момента заболевания.

Частота инфекционных осложнений также коррелирует со степенью панкреатического некроза [23, 31, 41]. H.G. Beger

et al. [11] сообщили о высокой частоте панкреатической инфекции, достигающей 71%, у больных, у которых по данным КТ поражено более 50% ткани поджелудочной железы. В настоящее время считается, что панкреонекроз, распространяющийся более чем на 50% ткани поджелудочной железы, является стандартом диагностики тяжелого острого панкреатита и позволяет идентифицировать группу пациентов, у которых крайне вероятно развитие инфекционных осложнений [27, 33]. Эти данные согласуются с результатами исследования H.G. Ranson и F.C. Spencer [42], которые выявили, что частота инфицирования при панкреонекрозе коррелирует с тяжестью острого панкреатита по критериям Ranson. У больных острым панкреатитом с наличием одного положительного критерия панкреатическая инфекция выявлена в 5,3% случаев, тогда как при 5 баллах по Ranson — в 58,8%.

Имеются различия в частоте панкреатической инфекции в зависимости от этиологии заболевания [26]. A.S. Fung et al. [22] установили, что острый панкреатит чаще всего сопровождался инфекционными осложнениями после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ). Результаты другого исследования показали, что только на основании этиологических особенностей острого панкреатита, без учета других факторов патогенеза заболевания, нельзя определить риск развития панкреатической инфекции [47].

Повышение температуры тела, лихорадка всегда считались признаками ин-

фекции. Но имеется большой перечень заболеваний, которые сопровождаются повышением температуры, не связанным с наличием какого-либо микробного агента [18]. Инфицирование может проходить без лихорадки, особенно у больных пожилого и старческого возраста [25]. Кроме того, нормальная или низкая температура тела может свидетельствовать о низкой сопротивляемости организма больного инфекции [15]. Тем не менее, лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$ как проявление инфекционных осложнений отмечена у 53% пациентов, находящихся в ОАРИТ [13]. Тахикардия считается вторым стандартным признаком инфекции, причем, по данным некоторых исследователей, наиболее прогностически значимым [15]. Тахипноэ также расценивается как достоверный признак сепсиса, частота дыхания >20 в 1 минуту — нижняя граница, выше которой вероятность инфекционных осложнений многократно возрастает [26]. Лейкоцитоз является стандартным индикатором инфекции, лейкопения также может встречаться при прогрессировании инфекционного процесса, но прогноз хуже [26]. Количество лейкоцитов вместе с показателями температуры тела и уровнем мочевины используется в шкале прогнозирования инфекционных осложнений у больных после абдоминальных операций [38].

Все эти данные (повышение температуры, тахикардия, тахи-пноэ, лейкоцитоз или лейкопения) являются критериями синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) [14]. Показатели ССВР можно использовать для прогнозирования панкреатической инфекции [6]. ССВР обычно диагностируется, если на одном отрезке времени присутствуют 2 критерия из 4 [14]. Критерии ССВР оценены в проспективном исследовании с целью выявления прогностических возможностей для бактериемии. Бактериемия у хирургических больных встречалась чаще (55% случаев) с более высоким уровнем летальности, чем у пациентов без ССВР [34]. ССВР имел положительную прогностическую значимость для инфекционных осложнений у хирургических больных — 71% [29].

По данным В.С. Савельева с соавт. [6], критерии ССВР-3 и ССВР-4 установлены во всех клинических группах больных тяжелым острым панкреатитом, но частота их достоверно ниже при стерильном панкреонекрозе по сравнению с инфицированными формами. Диагностируемые в динамике критерии ССВР по мнению авторов, позволяют выделить группу пациентов с большей вероятностью развития инфицированного панкреонекроза. Выявление ССВР во второй фазе течения заболевания должно нацеливать врача

на активную диагностику панкреатической инфекции и сепсиса [6, 7].

С 1930 г. в клинической практике применяется С-реактивный белок (СРБ). СРБ является острофазовым протеином, концентрация которого возрастает в плазме крови при воспалении [21]. Несмотря на то что СРБ — неспецифический маркер воспаления, его можно использовать для контроля эффективности лечения панкреатической инфекции [46]. СРБ также может быть индикатором абдоминального сепсиса [21].

Хорошей прогностической ценностью в плане развития инфекционных осложнений обладают интерлейкины — IL-6, IL-8, IL-10 и др. [21, 44, 45]. Однако их использование в клинической практике ограничено высокой стоимостью, отсутствием многоцентровых исследований, доказывающих их эффективность [21]. Прокальцитонин (ПКТ) в последнее время считается наилучшим маркером для дифференциальной диагностики между стерильным и инфицированным панкреонекрозом [44]. С.С. Muller et al. [40] показали, что уровень прокальцитонина недостаточно прогностически значим для раннего предсказания инфицированного панкреонекроза.

В доступной литературе мы встретили только две шкалы по прогнозированию непосредственно инфекционных ослож-

Таблица 1

Лабораторные маркеры прогнозирования инфицированного панкреонекроза

V. Rau et al. [44] проспективное исследование	50	0	+	+	-	ПКТ является точным прогностическим маркером ИГН при пороговом значении 1,8 нг/мл: ДЧ — 94%, ДС — 91%
M. Amengol-Carrasco et al. [9] проспективное исследование	150	0	0	0	+	СРБ является единственным биомаркером, позволяющим прогнозировать развитие ИГН, но пороговое значение СРБ для прогнозирования ИГН достаточно высокое
Y. Mandi et al. [37] проспективное исследование	30	-	0	+	0	ПКТ является точным прогностическим маркером ИГН при пороговом значении 1,2 нг/мл: ДЧ — 90%, ДС — 100%
F.С. Riche et al. [45] проспективное исследование	48	+	0	+	-	IL-6 < 400 нг/мл и ПКТ < 2 нг/мл лучше идентифицируют больных со СПН: ДЧ — 75%, ДС — 84%

Примечание: «+» — выявлена прогностическая значимость; «-» — прогностическая значимость не выявлена; 0 — анализ не проводился; AUC (area under curve) — площадь под кривой; ИГН — инфицированный панкреонекроз; СПН — стерильный панкреонекроз; ДЧ — диагностическая чувствительность; ДС — диагностическая специфичность.

Многофакторные шкалы прогнозирования инфицированного панкреонекроза

V. Rau et al. [44] проспективное исследование	50	0	+	0	+	0	0	0	Шкалы Ranson и APACHE II являются информативными для прогнозирования ИГН
M. Armengol et al. [9] проспективное исследование	150	0	0	0	+	0	0	0	APACHE II при комплексном использовании с СРБ может применяться для прогнозирования ИГН
K.I. Halonen et al. [30] ретроспективное исследование	234	0	-	0	+	-	+	+	Предложенная авторами 4-факторная модель не уступает по прогностическим возможностям APACHE II
S.R. Mettu et al. [39] проспективное исследование	40	0	0	+	-	0	0	0	CTSI > 8 баллов при поступлении больного в стационар предсказывает высокую вероятность развития ИГН
EC. Riche et al. [45] проспективное исследование	48	+	+	+	0	0	0	0	SAPS II, Ranson, CTSI могут применяться для прогнозирования ИГН

П р и м е ч а н и е: «+» — выявлена прогностическая значимость; «-» — прогностическая значимость не выявлена; 0 — анализ не проводился; AUC (area under curve) — площадь под кривой; ИГН — инфицированный панкреонекроз; SAPS II — Simplified Acute Physiology Score II; CTSI — Computed Tomography Severity Index; APACHE II — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score II; MODS — multiple organ dysfunction scores.

нений, сепсиса — IPS, NOSEP [15, 36]. Система IPS (Infection Probability Score) разработана D.P. Bota et al. [15] и включает общепринятые критерии инфекции: температура тела, частота пульса, частота дыхания, лейкоциты крови, СРБ, SOFA. Шкала IPS имеет положительную прогностическую значимость 53,6%, может предсказать отсутствие инфекции при сумме баллов <14 с 89,5%-ной точностью [15]. Шкала NOSEP разработана и применяется для прогнозирования сепсиса у новорожденных [36].

По мнению некоторых исследователей, степень деструкции поджелудочной железы при стерильном панкреонекрозе коррелирует с выраженностью органной дисфункции, в то время как при инфицированном панкреонекрозе наблюда-

ются более выраженные полиорганные нарушения, чем при стерильном некротическом процессе в поджелудочной железе [26]. Поэтому для прогнозирования инфекционных осложнений возможно использование шкал тяжести физиологического состояния (APACHE II, SAPS II) [16, 50], для определения степени органических нарушений — MODS, SOFA и др. [12, 28, 31].

В табл. 1 представлены сводные данные по прогностическим возможностям маркеров воспаления — СРБ, IL-6, IL-8, ПКТ [9, 37, 44, 45], в табл. 2 — шкалы SAPS II, APACHE II, Ranson, Imrie, CTSI и др., которые могут применяться для прогнозирования панкреатической инфекции [9, 30, 39, 44, 45].

Используемые в настоящее время

методы объективизации степени тяжести острого панкреатита и прогнозирования развития инфекционных осложнений не отвечают современным требованиям практической медицины. Об этом свидетельствуют данные Европейского вопросника по лечению острого панкреатита (2001): критерии Ranson, Imrie, APACHE II используются только в 51% специализированных хирургических центров, занимающихся проблемой острого панкреатита [10]. Одной из причин недостаточно частого применения этих систем в клинической практике является их невысокая точность. Идеальный метод прогнозирования должен иметь 100%-ные чувствительность и специфичность. Необходимо, во-первых, не упустить ни одного больного с тяжелым острым пан-

креатинином и, во-вторых, не включить в эту группу пациентов, не нуждающихся в раннем интенсивном лечении и профилактике инфекционных осложнений [20].

По данным многочисленных исследований, добиться более высокой степени точности прогноза позволяют **искусственные нейронные сети** (ИНС) (от англ. artificial neural network) [2, 4, 17]. Эта нелинейная система позволяет гораздо лучше классифицировать многочисленные данные, чем обычно используемые линейные методы, дает возможность существенно повысить специфичность метода, не снижая его чувствительности [17]. Нами проведено сравнительное изучение прогностических возможностей обученных на основе клинического материала ИНС для прогнозирования панкреатической инфекции. Выявлена хорошая диагностическая точность созданных нейросетевых модулей с чувствительностью 90% и специфичностью 96%. Это позволило более обоснованно выставлять показания для проведения завершающего этапа диагностики инфицированного панкреонекроза — тонкоигольной аспирационной биопсии парапанкреатической клетчатки под УЗ-наведением [1].

Таким образом, раннее прогнозирование и своевременное выявление инфицированного панкреонекроза сопряжено со значительными трудностями. Поскольку панкреонекроз сопровождается развитием системной воспалительной реакции даже при отсутствии инфекции, а традиционно используемые клинико-лабораторные показатели воспаления не являются специфичными и чувствительными для раннего прогнозирования и диагностики пан-

креатогенной инфекции, актуален поиск новых путей комплексного прогнозирования и диагностики инфицированного панкреонекроза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Литвин А.А., Жариков О.Г., Сенчук Г.А., Мауда Ш.Л. // Проблемы здоровья и экологии. — 2007. — № 2(12). — С. 7—14.
2. Нейронные сети. STATISTICA Neural Networks / пер. с англ. — М.: Горячая линия — Телеком, 2001.
3. Нестеренко Ю.А., Лищенко А.Н., Михайлуков С.В. Инфекционно-некротические осложнения острого панкреатита (руководство для врачей и преподавателей). — М., 1998.
4. Оссовский С. Нейронные сети для обработки информации. — М.: Финансы и статистика, 2004.
5. Савельев В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. — М.: Триада-Х, 2004.
6. Савельев В.С., Гельфанд Б.П., Гологорский В.А. и др. // Анестезиология и реаниматология. — 1999. — № 6. — С. 28—33.
7. Савельев В.С., Гельфанд Б.П., Гологорский В.А. и др. // Анналы хирургии. — 1999. — № 5. — С. 26—29.
8. Толстой А.Д. Парапанкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение. — СПб.: Ясный Свет, 2003.
9. Armengol-Carrasco M., Oller B., Escudero L.E. et al. // Dig. Surg. — 1999. — Vol. 16, N 2. — P. 125—129.
10. Beattie G.C., Sahorim R., Virlos I.T. et al. // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120, N 5, suppl. 1. — P. 194. — A504.
11. Beger H.G., Bittner R., Block S., Buchler M. // Gastroenterology. — 1986. — Vol. 91, N 2. — P. 433—438.
12. Beger H.G., Rau B., Mayer J., Pralle U. // World J. Surg. — 1997. — Vol. 21, N 2. — P. 130—135.
13. Bohidar N.P., Garg P.K., Khanna S., Tandon R.K. // Pancreatol. — 2003. — Vol. 3, N 1. — P. 9—13.
14. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. // Chest. — 1992. — Vol. 101. — P. 1644—1655.
15. Bota D.P., Melot C., Ferreira F.L., Vincent J.-L. // Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31, N 11. — P. 2579—2584.
16. Buchler M.W., Gloor B., Muller C.A. et al. // Ann. Surg. — 2000. — Vol. 323. — P. 619—626.
17. Chemick M.R., Friis R.H. Introductory biostatistics for the health sciences. Modern applications including bootstrap / ed. by John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2003.
18. Circiumaru B., Baldock G., Cohen J. // Intensive Care Med. — 1999. — Vol. 25. — P. 668—673.
19. Dervenis C., Johnson C.D., Bassi C. et al. // Intern. J. Pancreatol. — 1999. — Vol. 25, N 3. — P. 195—210.
20. Forsmark C.E. Pancreatitis and its complications. — Totowa, New Jersey: Humana Press Inc., 2005.
21. Frossard J.-L., Hadengue A., Pastor C.M. // Amer.

- J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 164. — P. 162—170.
22. Fung A.S., Tsiotos G.C., Sarr M.G. // Pancreas. — 1997. — Vol. 15. — P. 217—221.
23. Garg P.K., Madian K., Pande G.K. et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 3, N 2. — P. 159—166.
24. Gerzof S.G., Banks P.A., Robbins A.H. et al. // Gastroenterology. — 1987. — Vol. 93. — P. 1315—1320.
25. Gleckman R., Hibert D. // JAMA. — 1982. — V. 248. — P. 1478—1481.
26. Gloor B., Schmidtman A.B., Wormi M. et al. // Best Practice & Research Clin. Gastro-enterology. — 2002. — Vol. 16, N 3. — P. 379—390.
27. Gotzinger P., Sautner T., Kriwanek S. et al. // World J. Surg. — 2002. — Vol. 26, N 4. — P. 474—478.
28. Göttinger P., Wamser P., Exner R. et al. // Surg. Infect. — 2003. — Vol. 4, N 2. — P. 205—211.
29. Haga Y., Beppu T., Doi K. et al. // Crit. Care Med. — 1997. — Vol. 25. — P. 1994—2000.
30. Halonen K.I., Leppaniemi A.K., Lundin J.E. et al. // Pancreatol. — 2003. — Vol. 3, N 4. — P. 309—315.
31. Hartwig W., Werner J., Uhl W., Buchler M.W. // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. — 2002. — Vol. 9. — P. 423—428.
32. Isenmann R., Buchler M.W. // Brit. J. Surg. — 1994. — Vol. 81, N 12. — P. 1707—1708.
33. Isenmann R., Rau B., Beger H.G. // Brit. J. Surg. — 1999. — Vol. 86. — P. 1020—1024.
34. Jones G.R., Lowes J.A. // QJM. — 1996. — V. 89. — P. 515—522.
35. Le Mee J., Pays F., Sauvanet A. et al. // Arch. Surg. — 2001. — Vol. 136, N 12. — P. 1386—1390.
36. Mahieu L.M., De Muynck A.O., De Dooy J.J. et al. // Crit. Care Med. — 2000. — V. 28. — P. 2026—2033.
37. Mandi Y., Farkas G., Takacs T. et al. // Intern. J. Pancreatol. — 2000. — V. 28, N 1. — P. 41—49.
38. Mellors J.W., Kelly J.J., Gusberg R.J. // Amer. Surg. — 1988. — Vol. 54. — P. 558—564.
39. Mettu S.R., Wig J.D., Khullar M. et al. // Pancreatol. — 2003. — Vol. 3, N 2. — P. 506—513.
40. Muller C.A., Uhl W., Printzen G. et al. // Gut. — 2000. — Vol. 46. — P. 233—238.
41. Perez A., Whang E.E., Brooks D.C. et al. // Pancreas. — 2002. — Vol. 25, N 3. — P. 229—233.
42. Ranson J.H., Spencer F.C. // Surgery. — 1977. — Vol. 82. — P. 99—106.
43. Rattner D.W., Legermate D.A., Lee M.J. et al. // Amer. J. Surg. — 1992. — Vol. 163, N 1. — P. 105—110.
44. Rau B., Steinbach G., Gansauge F. et al. // Gut. — 1997. — Vol. 41, N 6. — P. 832—840.
45. Riche F.C., Cholley B.P., Laisne M.J. et al. // Surgery. — 2003. — Vol. 133, N 3. — P. 257—262.
46. Triester S.L., Kowdley K.V. // J. Clin. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 34, N 2. — P. 167—176.
47. Uhl W., Isenmann R., Curti G. et al. // Pancreas. — 1996. — Vol. 13. — P. 335—343.
48. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. UK Working Party on Acute Pan-creatitis // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 1—9.
49. Werner J., Feuerbach S., Uhl W., Buchler M.W. // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 426—436.
50. Wilson C., Heath D.I., Imrie C.W. // Brit. J. Surg. — 1990. — Vol. 77, N 11. — P. 1260—1264.