



А. І. Годлевський,
С. І. Саволюк,
Т. О. Мельник

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ТА РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ЕТАНОЛЬНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Вінницький національний
медичний університет
ім. М. І. Пирогова

© Колектив авторів

Резюме. Роботу побудовано на результатах аналізу динаміки показників системи еритроноутворення та обміну заліза у 54 хворих на гострий некротичний етанольний панкреатит з проведенням кореляції з показниками синдрому ендоемії, антиоксидантного дисбалансу в залежності від поширеності некрозу в підшлунковій залозі. Зроблено висновок, що ступінь кількісних та якісних змін системи еритроноутворення та маркерів обміну заліза знаходиться в прямій залежності від морфологічної форми гострого панкреатиту, можуть бути використані в якості діагностичних критеріїв важкості стану, прогнозування перебігу, розвитку ускладнень.

Ключові слова: *гострий некротичний панкреатит, анемія, зміни еритроцитів, обмін заліза, діагностика та прогнозування ускладнень.*

Вступ

Аналіз останніх публікацій засвідчує, що суттєвого покращення результатів лікування хворих з гострим некротичним етанольним панкреатитом (ГНЕП) не спостерігається, незважаючи на досягнення клінічної фармакології та інтенсивної терапії, розробку малоінвазивних інтервенційних технологій лікувально-діагностичного спрямування та їх агресивного впровадження в рутинну хірургічну практику [2]. Зростання кількості хворих у структурі ургентної абдомінальної патології, випередивши гострий холецистит та поступаючись лише гострому апендициту, впевнено посідає перше місце в структурі летальності від ургентних хірургічних захворювань (з 47 до 238 осіб на 1 млн населення щороку, 13-15 % від загальної кількості хірургічних хворих), стабільно високі показники загальної та післяопераційної летальності, що пов'язані зі збільшенням частоти поширених форм пачреонекрозу, які супроводжуються важкою органною дисфункцією та вираженими гнійно-некротичними ускладненнями (загальна летальність — від 4,5 до 15 %, при деструктивних формах — 24-60 %, післяопераційна — 70 %). У 73 % хворих виникає стійка втрата працездатності, що надає проблемі безперечну соціальну значимість, оскільки пік захворюваності припадає на працездатний вік [3].

На наш погляд, розв'язання цієї наукової проблеми лежить у площині вдосконалення методів діагностики, прогнозування перебігу та розвитку ускладнень ГНЕП, що створить підґрунтя до модифікації тактичних поглядів та оптимізації засобів багатовекторної, патогенетично спрямованої, превентивної консервативної терапії. З цих позицій на увагу заслуговує дослідження та діагностично-лікувальний

супровід механізмів ініціації та розвитку анемічного синдрому у хворих з ГНЕП, навіть за умови неускладненого перебігу, та оцінка його впливу на патогенез та патофізіологію розвитку ускладнень ГНЕП, що забезпечить оптимальність та вдосконалення існуючих протоколів діагностично-лікувального супроводу на всіх етапах лікувального процесу [6, 8].

Це обумовлює необхідність подальшого поглибленого вивчення патогенетичних механізмів розвитку синдрому ендоемії, який за умови ГНЕП поєднує біохімічний, імунологічний (запальний), мікробний та ферментний компоненти, які здатні провокувати не тільки органну дисфункцію, але й дисфункцію клітин крові, зокрема еритроцитів [7].

Анемія, що виникає у пацієнтів з ГНЕП як за умови асептичного неускладненого, так і септичного ускладненого перебігу, трактується як «анемія хронічного запалення», оскільки має імуноопосередкований механізм індукції, напряду пов'язаний із збільшенням продукції цитокінів, які негативно впливають на ключові ланки еритропоезу, в залежності від стадій імуноного дистрес-синдрому, що супроводжує перебіг ГНЕП [1, 4, 5]: 1) зменшення циркулюючого та доступного для кровотворення заліза з розвитком відносного, функціонального залізодефіциту внаслідок збільшення захоплення макрофагами двовалентного заліза та гальмування його віддачі макрофагами в кров'яне русло через зміни в експресії — зменшення феропортину та збільшення феритину; 2) зменшення всмоктування заліза в ДПК внаслідок зростання синтезу в печінці гострофазового білку — гепсидин, що обумовлює абсолютний залізодефіцит; 3) зменшення синтезу еритропоетину в нирках; 4) зменшення чутливості еритропоезу до еритропоетину

внаслідок зменшення експресії відповідних рецепторів на мембрані клітин-попередників; 5) пригнічується диференціація і проліферація клітин еритроїдного паростка внаслідок локальної стимуляції утворення вільних радикалів сусідніми макрофагоподібними клітинами та системної їх циркуляції внаслідок цитопатичної гіпоксії та оксидативно-нітрозативного дістресу асептичного та септичного генезу.

Мета роботи

Оцінити діагностичні можливості та прогностичну здатність показників еритрохромію та обміну заліза у хворих з ГНЕП у залежності від морфологічної форми захворювання та наявності гнійно-некротичних ускладнень.

Матеріали та методи досліджень

У роботі аналізуються результати комплексного лікування 54 хворих на ГНЕП, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в клініці кафедри хірургії № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова протягом 2013-2015 років. Верифікація діагнозу здійснювалася в межах протоколу (клінічні, лабораторні, інструментальні критерії), поширеність некротичних змін у підшлунковій залозі, залучення в процес заочеревинної клітковини, діагностика рідинних утворів та гнійно-некротичних ускладнень з боку черевної порожнини та заочеревинного простору визначалась за результатами динамічної УСГ та СКТ: відокремлений ГНЕП 27 (50 %) пацієнтів (до 30 % некрозу паренхіми підшлункової залози), розповсюджений ГНЕП — 17 (31,5 %) (30-50 % некрозу), субтотально-тотальний ГНЕП — 10 (18,5 %) (більше 50 % некрозу).

Усім хворим виконано повний обсяг загальноклінічного та лабораторно-інструментального дослідження у відповідності до діючих стандартів та протоколів надання медичної допомоги хворим із гострими хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини (лабораторно-біохімічні методи — загальний білок, загальна концентрація альбуміну та фібриногену з розрахунком коефіцієнту їх співвідношення (Мачулін Е.Г., 2000), рівень трансаміназ — АсАТ, АлАТ та коефіцієнт де Ріттиса — АсАТ/АлАТ, сечовини, креатиніну, загального білірубину та його прямої і непрямої фракцій; інструментальні методи: УЗД моніторинг, ФГДС, лікувально-діагностична лапароскопія, рентгенологічні (СКТ з довенним контрастним підсиленням).

Оцінку ендогенної токсемії здійснювали за наступними маркерами: швидкість зсідання еритроцитів, сорбційна здатність еритроцитів, еритроцитарний індекс інтоксикації (Ніколайчин В. В., 1991), вміст МСМ, розрахун-

кові індекси лейкоцитарної формули — лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф-Каліфа (ЛІІ), модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації Dellinger R.P. (2004) (МЛІІ — кількість лейкоцитів / (кількість лейкоцитів — кількість лімфоцитів), індекс реактивної відповіді нейтрофілів (Хабиров Т.Ш., 2004)), адаптивні інтегральні індекси, що поєднують в собі зміни показників лейкоцитарної формули та окремих лабораторно-біохімічних показників (лейкоцитозу та ШОЕ — гематологічний показник інтоксикації Васильєва (ГПІ), значення загального білку та ЛІІ Кальф-Каліфа — індекс агресії (ІА) за формулою Решетникова Е.А. (1999): $IA = (LPI \times 100) / \text{загальний білок (г/л)}$, відношення значень дієнових кон'югат (ДК) до МСМ — індекс ендогенної інтоксикації (ІЕІ) Іванова Ю.В. (1999), коефіцієнт співвідношення МСМ до МДА для визначення ступеня печінкової дисфункції (Ратчик В.М., 2007)).

Оцінка імунної дисфункції за динамікою змін ЛІІ за Костюченко А.Д. (2000): 1) задовільна функція (ЛІІ=0,5-2,0 ум.од); 2) компенсована недостатність (ЛІІ=2,1-7,0 ум. од.); 3) декомпенсована (ЛІІ=7,1-12,0 ум. од.); 4) імунокомпетентна неспроможність (ЛІІ \geq 12,1 або \leq 0,5 ум. од.).

Динаміку антиоксидантного дисбалансу визначали за дієновими кон'югатами, малоновим діальдегідом, індексом ризику ліпопероксидації (Строев Е. А., 2000: відношення МДА до холестерину), каталазою.

Для вирішення поставлених завдань наукового дослідження здійснено оцінку показників еритрохромію та обміну заліза у хворих на ГНЕП (забір венозної крові на визначення досліджуваних показників здійснювався впродовж однієї доби після госпіталізації). З метою оцінки показників еритрохромію визначали кількість еритроцитів (RBC), значення гемоглобіну (HGB) та гематокриту (HCT), середній об'єм еритроцитів (MCV), середній вміст гемоглобіну в 1 еритроциті (MCH), середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті (MCHC), ширину розподілення еритроцитів (RDW), вміст гемоглобіну в ретикулоцитах (CHr), ступінь проникності мембран еритроцитів на основі їх сорбційної здатності (CZE), еритроцитарний індекс інтоксикації, оцінювали форму еритроцитів — здатність до деформації (ступінь деформованості) (індекс подовження на стрес) та здатність до агрегації (індекс агрегації). З метою оцінки показників обміну заліза визначали сироватковий вміст заліза, феритину (оцінка вмісту заліза в депо), трансферин та ступінь насичення трансферину залізом (НТЗ), розчинних рецепторів до трансферину та відношення концентрації розчинних рецепторів трансферину до log феритину. Для стратифіка-



ції результатів дослідження для встановлення закономірностей фазних змін показників еритроциту та обміну заліза в залежності від ступеня морфологічних змін в підшлунковій залозі створено групу контролю (обстежено згідно діагностичного протоколу 10 донорів-добровольців) та групу порівняння – 20 (хворі з набряковою формою).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою статистичного пакета SPSS-13 для Windows. Характер розподілу змінних оцінювали за тестом Колмогорова–Смірнова для однієї вибірки (за умови малої вибірки даних – тест Шапіро–Вілка). Залежно від типу розподілу змінних використовували методи параметричної (порівняльний аналіз – t-критерій Стюдента; кореляційний – за Пірсоном) або непараметричної статистики (порівняльний – тест Манна-Уїтні; кореляційний – за Спірменом).

Результати досліджень та їх обговорення

Порівняльний аналіз досліджуваних показників групи контролю та групи з набряковим ГЕП констатував наявність ознак виразного функціонального залізодефіцитного стану, який проявляється у вигляді мікроцитозу ($MCV < 80 \text{ мкм}^3$) і гіпохромії ($MCH < 27 \text{ пг}$), та підтверджується значенням феритину в межах 100-300 мкг/л та зниженням насичення трансферину залізом (НТЗ) $< 20 \%$, що свідчить про фіксацію заліза в ретикулоендотеліальній системі за умови достатніх його запасів в депо, констатуючи необхідність відповідної корекції гемореологічних та гіповолемічних порушень в межах спрямування протокольних схем консервативної терапії для хворих з набряковою формою ГЕП, і є адекватним критерієм її ефективності на етапах лікування та патогенетичної відповідності призначеної терапії наявним патофізіологічним зрушенням.

Виникнення некрозу паренхіми підшлункової залози різної площини в залежності від морфологічної форми ГНЕП супроводжується достовірними ознаками абсолютного залізодефіцитного стану. Відокремлена форма ГНЕП (некроз паренхіми в межах 10-30 %) характеризується всіма ознаками залізоде-

фіцитної анемії: зниження вмісту феритину ($< 100 \text{ мкг/л}$), насичення трансферину залізом (НТЗ) $< 20 \%$ (18 %), сироваткового заліза, підвищення трансферину, який за умови некрозу паренхіми підшлункової залози відіграє функцію системного запального маркера, та кількості розчинних рецепторів до трансферину, відношення концентрації розчинних рецепторів трансферину до \log феритину > 2 (високе).

За умови розповсюдженої форми ГНЕП (некроз паренхіми в межах 30-50 %) прояви залізодефіцитної анемії прогресують у зв'язку з різноспрямованими впливами цитокінів внаслідок імунного дистрес-синдрому, що обумовлює всі ознаки анемії хронічного запалення у хворих з ГНЕП: підвищення рівня феритину, що відіграє роль системного запального медіатора, зниження насичення трансферину залізом (НТЗ) та сироваткового заліза, значення трансферину та кількість розчинних рецепторів до трансферину перебувають у межах норми порівняно з групою порівняння та контролю, відношення концентрації розчинних рецепторів трансферину до \log феритину < 1 (низьке).

За наявності субтотально-тотальної форми ГНЕП (некроз паренхіми в межах $> 50 \%$) прояви абсолютного залізодефіциту поглиблюються в зв'язку із зростанням ступеня активності цитокінової агресії в межах фаз імунного дистрес-синдрому: значення феритину є в межах показників групи порівняння та контролю, показник насичення трансферину залізом (НТЗ), трансферину та сироваткового заліза знижені, кількість розчинних рецепторів до трансферину збільшується, а їх відношення до \log феритину > 2 (високе).

Висновки

Перебіг ГНЕП супроводжується достовірними змінами показників еритроциту та обміну заліза, причому ступінь кількісних та якісних змін знаходиться в прямій залежності від морфологічної форми ГНЕП, що можуть слугувати додатковими діагностичними критеріями важкості стану госпіталізованих хворих, а їх значення в прогнозуванні перебігу ГНЕП потребує подальшого вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Годлевський А. І. Діагностика та моніторинг ендотоксикозу у хірургічних хворих / А. І. Годлевський, С. І. Саволюк. – Вінниця : Нова Книга, 2015. – 232 с.
2. Дронов О.І. Порівняльний аналіз показників кортизолу та мікробних метаболітів плазми крові при традиційних та ендовідеоскопічних некретоміях у хворих на гострий некротичний панкреатит / О. І. Дронов, І. О. Ковальська, А. П. Коваленко // Медичні перспективи. – 2012. – Том 17, № 1, часть 1. – С. 117.
3. Івашук О.І. Роль внутрішньоочеревинної гіпертензії в перебігу гострого деструктивного панкреатиту : монографія / О. І. Івашук, І. К. Морар, В. Ю. Бодяка. – Чернівці : Медуніверситет, 2014. – 172 с.
4. Кавин В. О. Зміни еритроноу у хворих на гострий перитоніт та їх лікування / В. О. Кавин // Український Журнал Хірургії. – 2009. – № 5. – С. 101–102.
5. Литвиненко О. М. Альтернативний метод прогнозування гострого панкреатиту / О. М. Литвиненко, І. В. Гомоляко, А. С. Калюжка // Український Журнал Хірургії. – 2011. – № 2 (11). – с. 45 – 49.
6. Релaparотомія при лікуванні хворих на абдомінальний сепсис / І.А. Криворучко, В. В. Бойко, Ю. В. Іванова, М. С. Повеліченко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Том 13, випуск 1 (41). – С. 115 – 119.
7. Чайковский Ю.Б. Гисто-эмбриогенетические и информационные аспекты понятия дефинитивного компонента эритронона в оценке особенностей деформабильности эритроцитов / Ю. Б. Чайковский, В. П. Яценко, Е. В. Яценко // Вісник морфології. – 2013. – № 1, Т. 19. – С. 6 – 9.
8. Шейко В. Д. Оцінка ефективності загальноклінічних обстежень у ранній діагностиці гострого панкреатиту / В. Д. Шейко, О. О. Кизименко, С. П. Кравченко // Український Журнал Хірургії. – 2013. – № 2 (21). – С. 106 – 110.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ТЕЧЕНИЯ И РАЗВИТИЯ
ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО
НЕКРОТИЧЕСКОГО
ЭТАНОЛЬНОГО
ПАНКРЕАТИТА

*А. И. Годлевский,
С. И. Саволук,
Т. А. Мельник*

Резюме. Стаття построена на результатах анализа динамики показателей системы эритронона и обмена железа у 54 больных с острым некротическим этанольным панкреатитом с выполнением корреляции с показателями синдрома эндотоксикоза, антиоксидантного дисбаланса в зависимости от распространенности панкреонекроза. Сделан вывод, что степень количественных и качественных изменений в системе эритронона и обмена железа находятся в прямой зависимости от морфологической формы острого панкреатита, могут быть использованы в качестве диагностических критериев тяжести состояния, прогнозирования течения и развития осложнений.

Ключевые слова: *острый некротический панкреатит, анемия, изменения эритроцитов, обмен железа, диагностика и прогнозирование осложнений.*

PREDICTION OF THE
COURSE AND THE
DEVELOPMENT OF
COMPLICATIONS OF ACUTE
NECROTIZING ALCOHOL-
INDUCED PANCREATITIS

*A. I. Godlevsky,
S. I. Savoljuk,
T. O. Melnik*

Summary. The article is based on an analysis of the dynamics of indicators of erythron and iron metabolism in 54 patients with acute necrotizing alcohol-induced pancreatitis with the performance of correlation with indicators of endotoxemia syndrome, antioxidant imbalance depending on the extent of pancreatic necrosis. It is concluded that the degree of quantitative and qualitative changes in the system of erythron and iron metabolism are directly dependent on the morphological forms of acute pancreatitis can be used as diagnostic criteria for severity, course and prognosis of complications.

Key words: *acute necrotizing pancreatitis, anemia, changes in red blood cells, iron metabolism, diagnosis and prognosis of complications.*