© І.А. Криворучко, А.В. Сивозалізов, 2011

УДК 616.37-002.1-089-06:616-002.3

І.А. КРИВОРУЧКО, А.В. СИВОЗАЛІЗОВ
Харківській національний медичний університет, Харків

ТЕРМІН ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ НЕКРОТИЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ, УСКЛАДНЕНИЙ ВТОРИННОЮ ПАНКРЕАТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Проведений ретро- і проспективний аналіз хірургічного лікування 445 пацієнтів з вторинною панкреатичною інфекцією у віці від 18 до 83 років. Ми виявили значну кореляцію між терміном втручання та смертністю (r =- 0,94, p = 0,000). Відстрочення некрозектомії до 30 днів після початкової госпіталізації пов'язане зі зниженням смертності.

Ключові слова: панкреонекроз, вторинна інфекція підшлункової залози, термін хірургічного втручання

Вступ. Вибір часу хірургічного втручання у хворих на гострий некротичний панкреатит (ГНП) істотно змінився протягом минулих десятиріч: від ранньої некрозектомії підшлункової залози (ПЗ) без розвитку вторинної панкреатичної інфекції (ВПІ), до відстроченої операції у випадках підозрюваної або зареєстрованої інфекції [1-5]. Автори другого напрямку виходили з того, що відстрочка хірургічного втручання дозволяє імунній системі відокремити некротичні тканини, що в подальшому технічно полегшує некрозектомії і потенційно може зменшити смертність хворих. Сприятливий вплив цієї стратегії був підтверджений у багатьох дослідженнях [1, 9-21]. В одному з цих досліджень автори порівнювали втручання протягом 72 годин після початку ГНП з операцією, виконаною після 12 днів і показали, що скорочення смертності від 56 % до 27 % було досягнуте у пацієнтів, яким виконувались операції у більш пізній термін [21]. Міжнародна Асоціація Панкреатологів (IAP) в 2002 році розробила основні хірургічні принципи, в яких стверджується, що хірургічне втручання повинне переважно бути виконане між 15 й 28 днями (на третьому або четвертому тижні) після надходження хворого до палати інтенсивної терапії [22]. Але європейський огляд публікацій продемонстрував, що немає ще ніякої згоди з цього питання, оскільки 43 % хірургів віддають перевагу втручанню протягом перших 14 днів, тоді як 29 % воліють чекати протягом принаймні 3 тижні [23].

Мета дослідження. Розробка стратегії лікування хворих на ГНП з урахуванням часу й виду хірургічного втручання. Крім того, ми оцінили вплив відстрочки хірургічного втручання на використання антибіотиків, розвиток грибкових інфекцій і антибіотикорезистентності. Нарешті, ми виконали систематичний літературний огляд, щоб далі досліджувати потенційні асоціації між вибором часу хірургічного втручання й результатом.

Матеріали та методи. Ми виконали пошук у базі даних двох клінічних закладів (Інститут загальної ті невідкладної хірургії НАМНУ та Обласна клінічна лікарня м. Харкова) із січня 1995 до грудня 2010 років. Обстежено і проліковано 445 хворих на ГНП (55% – чоловіки; середній вік – 53 роки (18-83). Ретроспективно й проспективно розподіл хворих проводили згідно класифікації ГП, прийнятої в Атланті у 1992 році [8], яка переглянута у 2007 р. [5, 7] (таблиця 1).

Таблиця 1

Класіфікація гострого панкреатиту

Atlanta Classification (11-13 September 1992), [8]	Working Group Classification (2007), [5]
Гострий панкреатит:	
• Інтерстиційний панкреатит *(Iinterstitial pancreatitis);* • Стерильний некроз *(Sterile necrosis);* • Інфікований некроз *(Infected necrosis)*	• Інтерстиційний набряковий панкреатит *(Interstitial edematous pancreatitis);* • Некротизуючий панкреатит: стерильный і інфікований *(Necrotizing pancreatitis (pancreatic necrosis and/or peripancreatic necrosis)*
Скопичення рідини при гострому панкреатиті:	
• Панкреатична псевдокіста *(Pancreatic pseudocyst);* • Панкреатичний абсцес *(Pancreatic abscess);*	**< 4 тижнів від моменту захворювання**
	• Гострі перипанкреатичні скопичення рідини: стерильні та інфіковані *(Acute peripancreatic fluid collection);* • Постнекротичні панкреатичні/ періпанкератичні рідинні скопичення: стерильні та інфіковані *(Post-necrotic pancreatic/peripancreatic fluid collection)*
	> 4 тижнів від моменту захворювання
	• Панкреатична псевдокіста: стерильна та інфікована (*Pancreatic pseudocyst*); Відокремлені вогнища некрозу: стерильні та інфіковані *(Walled-off pancreatic necrosis)*

Оцінку системних порушень (респіраторна, кардіоваскулярна та нирки) проводили за Шкалою Marshall (Marshall scoring system згідно рекомендацій робочої групи по перегляду класифікації ГП (таблиця 2).

Таблиця 2

Шкала Marshall

Система органів	Бали				
	0	1	2	3	4
Дихальна (PO_2/FIO_2)	>400-301	301-400	201-300	101-200	≤101
Видільна (креатинін сироватки, μmol/l) (креатинін сироватки, mg/dl)	<134 <1,4	134-169 1,4-1,8	170-310 1,9-3,6	311-439 3,6-4,9	>439 >4,9
Серцево-судинна (систолічний артерійний тиск, mmHg)	>90	<90 коригується інфузією	<90 не коригується інфузією	<90, pH<7,3	<90, pH<7,2

Використовували клініко-лабораторні методи дослідження, УЗД, КТ (для виявлення поширеності панкреатичного некрозу при ГНП використовували збільшену контрастом обчислену томографію), МРТ, відеолапароскопію. Для діагностики ВПІ використовували черезшкірну тонкоголкову пункцію (FNA), якщо у пацієнті були клінічні ознаки ВПІ та концентрація прокальцитоніну > 2 нг/мл, яку досліджували за допомогою напівкількісного тесту «BRAHMS PCT-Q», (BRAHMS Aktiengesellschaft, Германія).

Крім того оцінювали критерії Ranson's (27,6%), Imrie's (шкала Glasgow) (14,2%), шкалу APACHE II (57,1%), критерії MODS за шкалою Marshall's (45%).

Всі хворі були розподілені на три групи: перша – 94 (21,1%) хворих, яких було оперовано до 14 дня від моменту захворювання; друга – 228 (51,2%) хворих, яких було оперовано з 15 до 29 дня, третя – 123 (27,7%) хворих, яких було оперовано на 30 день або пізніше (табл. 3).

Отримані дані були аналізовані, використовуючи критерії Пірсона, Фішера, Манна-Уїтні. Кореляція між групами оцінювали за лінійною регресією.

Таблиця 3

Характеристика хворих на ГНП

Характеристика показників	Розподіл хворих за часом виконання операції		
	Дні 1-14 (n=94)	Дні 15-29 (n=228)	Дні ≥ 30 (n=123)
Вік хворих	54 (18-78)	53 (30-83)	53 (24-79)
Ranson score	5 (2-8)	4 (2-7)	4 (2-7)
Glasgow score	5 (2-8)	4 (2-8)	4 (2-6)
APACHE II score	10 (3-24)	12 (4-19)	9 (2-14)
Кардіоваскулярна недостатність	41 (43,6%)	44 (19,3%)	5 (4,1%)
Легенева недостатність	32 (34%)	21 (9,2%)	4 (3,3%)
Ниркова недостатність	11 (11,7%)	9 (3,9%)	6 (4,9%)

Результати досліджень та їх обговорення. У 43 (9,7%) хворих була середня ступінь тяжкості перебігу**,** у 387 (86,9%) хворих **–** важка, у 15 (3,4%) **–** критична (табл. 4) [1, 16].

Таблиця 4

Характеристика ступеню тяжкості гострого панкреатиту

Ступінь тяжкості	Локальні ускладнення		Системні ускладнення
Легка	Немає (пери)панкреатичних ускладнень	і	Немає недостатності органу
Середня*	Стерильний (пери)панкреатичний некроз ПЗ	або	Недостатність органу, що швидко проходить (до 48 год)
Тяжка*	Інфекційні (пери)панкреатичні ускладнення	або	Тривала недостатність органу (> 48-72 год)
Критична	Інфекційні (пери)панкреатичні ускладнення	і	постійна недостатність органу (смерть через 24-72 год)

Примітка: * – визначається на тлі розвитку місцевих або системних ускладнень: наприклад, стерильний некроз ПЗ без відмови органу повинен бути як ГП середньої тяжкості; стерильний некроз ПЗ с відмовою органу повинен бути як тяжкий ГП.

Поліорганною недостатністю визнавали як відмову 2 або більше органів і систем.

Патофізіологія. Патофізіологія системних порушень у хворих на ГНП добре вивчена, але слід відмітити, що основу її складає порушення кровообігу в органах та тканинах. При цьому, гіпоперфузія при ГНП може бути результатом тих самих механізмів, які дужі схожі на тяжкі клінічні стани, у тому числі й при сепсисі: зниження об'єму циркулюючої плазми, ексудація плазми в зоні запалення та в черевну порожнину, накопичення рідини у «третьому» просторі, міграція міжклітинної рідини до внутрішньоклітинного простору, втрата крові при крововиливу, депресія міокарда, синдром абдомінального компартменту (ACS) та ін. [1, 9]. У відповідності до патофізіологічних процесів, які характерні для багатьох критичнів станів, при ГНП можна зробити такий вислів: «Запалення породжує гіпоперфузію, а гіпопефузія породжує запалення». Тому, у перші години та дні захворювання на ГНП циркуляторна підтримка є найбільш важливою для цієї категорії хворих.

Уже в перші години розвитку ГНП може виникнути гостра легенева недостатність у вигляді зниження PaO_2 без рентгенологічних змін з боку органів грудної порожнини. Пізніше основною загрозою для хворого є розвиток респіраторного дистрес-синдрому дорослих, який пов'язаний із порушеннями ендокринних, паракринних та аутокринних молекулярних механізмів регуляції.

Розвиток ниркової недостатності (преренальної, реальної) залежить як від системної циркуляції крові, так і від дії різних медіаторів імунного та ендотеліального походження, дія яких може викликати гострий тубулярний некроз.

Візуалізація. Як скринінг метод у всіх хворих використовували УЗД (рис. 1), але найякісніші дослідження пов'язані із використанням КТ. Цей метод дозволяв у більшості випадків з'ясувати тяжкість ГП та виконати мінімально інвазивні втручання (рис. 2-4).

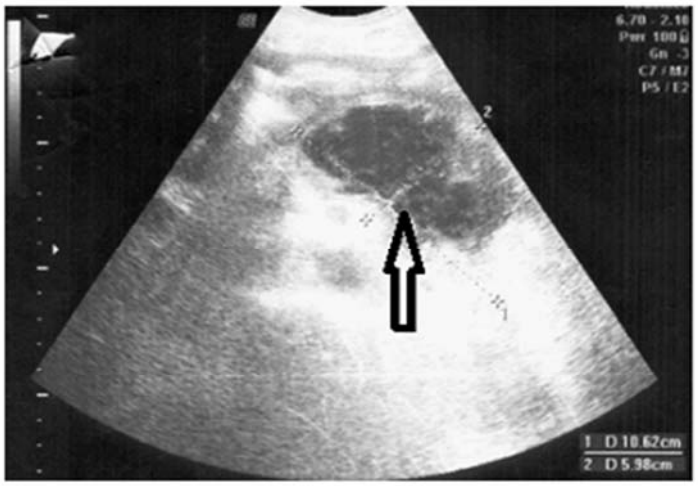


Рис. 1. УЗД 44-річного хворого на ГНП: ехонегативна зона розміром біля 100 мм, неправильної форми, з дистальним посиленням ехосигналу, з екстраорганною локалізацією.

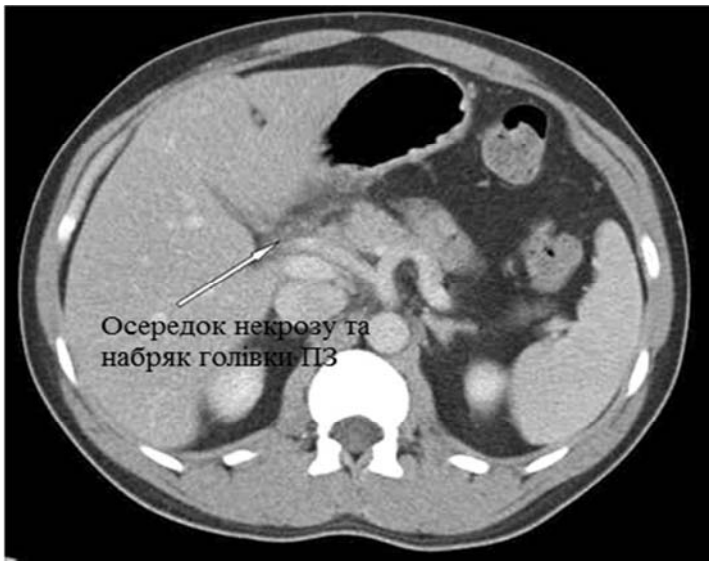


Рис. 2: СКТ: ГНП середньої тяжкості – осередок некрозу в головці ПЗ.

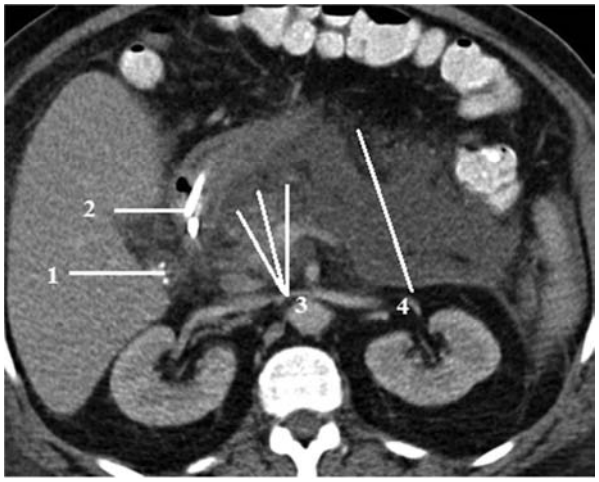


Рис. 3. Тяжкий ГП: СКТ з контрастним підсиленням (6 день захворювання): 59-річний хворий на ГНП, який розвинувся на тлі жовчнокам'яної хвороби (1); некроз ПЗ>30% (3); перипанкреатичне скопичення рідини (4); встановлено назодуоденальний зонд (2)

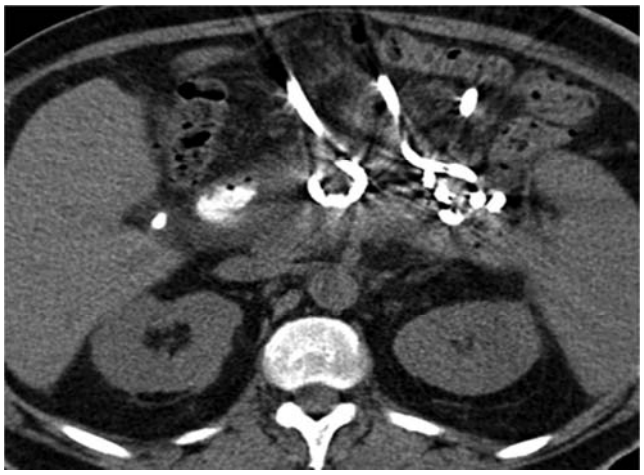


Рис. 4. Той самий хворий, 16 день захворювання, дренування інфікованих рідинних утворень (5 катетерів 10-14 Fr) після отримання даних FNA

Мікробіологія. Мікробіологічна характеристика збудників ВПІ, які вивчені у 136 хворих, свідчила, що у 74,5% хворих вони представлені в основному мікроорганізмами грамнегативного спектру у вигляді монокультури (табл. 5).

Таблиця 5

Мікробіологічна характеристика збудників при розвитку ВПІ

Збудник	Частота виявлення
Грамнегативні аероби	
E.coli	45
Klebsiella spp.	34
Proteus spp.	12
Ps.aeruginosa	13
Грампозитивні аероби	
Staph.aureus	8
Strept.faecalis	12
Strept.viridads	6
Інші	
Candida albicans	6

З профілактичною метою антибіотики у хворих на ГНП в світі почали використовувати з 1970 р. Призначаючи антибіотики, треба враховувати їх здатність до пенетрації у ПЗ, а факторами, що здійснюють вплив на це є: здатність зв'язування з білками крові та пенетрації через мембрану клітини;

стан тканинного кровоплину; дія тканинних інактиваторів; швидкість екскреції та ін. Препаратами вибору, що відповідають вищезазначеним факторам, є фторхінолони з антианаеробом, захищені цефалоспорини, карбапенеми.

Нами встановлено, що вірогідно частішими були різні ускладнення у хворих на постнекротичні панкреатичні/перипанкреатичні скопичення рідини, ніж у хворих на псевдокісти (χ^2=14,57, p=0,0001) та відокремлені осередки панкреонекрозу (χ^2=10,42, p=0,0013). Найчастішим ускладненням, яке не залежало від форми порожнинного утворення, було нагноєння, у порівнянні з яким частота кровотеч і перфорацій була статистично незначущою.

*Хірургічні втручання***.** Характер оперативних втручань у хворих на ГНП представлено у таблиці 6. При розповсюдженому некрозі ПЗ виконувалась оперативна некрозектомія різними способами (таблиця 6).

Таблиця 6

Характер оперативних втручань у хворих на ГНП

Характер втручань	Групи хворих		
	Перша (n=94)	Друга (n=228)	Третя (n=123)
Некрозектомія, дренування чепцевої сумки/померло	29/11	90/31	48/19
Некрозектомія, дренування чепцевої сумки, оментобурстостомія/померло	42/9	82/21	12/3
Некрозектомія, дренування чепцевої сумки, лапаростомія/померло	12/4	4/2	—
Відіоасистована некрозектомія/померло	—	12/0	15/0
Зовнішне дренування псевдокісти ПЗ/померло,	11/4	24/2	5/0
в т.ч. – з тампонадою порожнини	7	22	5
Мінімально інвазивне дренування рідинних порожнин:			
Під контролем УЗД/померло	—	10/0	29/0
Під контролем лапароскопії/померло	2/1	8/0	14/0
Летальність/%:	29/30,9%	56/24,6%	21/17,1%

Як свідчать наведені дані найбільше хворих було прооперовано в строки від 15 днів від початку захворювання (78,9%). У 61 (13,7%) хворого застосовані мінімально інвазивні пункційні методи дренування порожнинних утворень (рис. 5); у 27 (6,1%) – відеоасистована некрозектомія (рис.6); у інших хворих виконані як закриті, так і напіввідкриті та відкриті некрозектомії (рис. 7).

Термін виконання операцій в першій групі хворих в середньому склав11,3±2,3 (діапазон 6-14) днів, у другій – 20,3±4,3 (діапазон 14-29), в третій – 34,9±4,8 (діапазон 30-44).

На рисунку 8 показано, що виконання операції у хворих на ГНП, ускладнений розвитком ВПІ, у строки 15-29 днів та її відстрочка до та виконання операції через 30 днів після початкової госпіталізації пов'язана зі зменшеною смертністю хворих (r= –0.604; 95%, довірчий інтервал, від – 2.09 до – 0.03; p=0.05).

А

Б

Рис. 5. Дренування порожнинних інфікованих утворень під контролем відеолапаросокопа (А) та УЗД (Б)

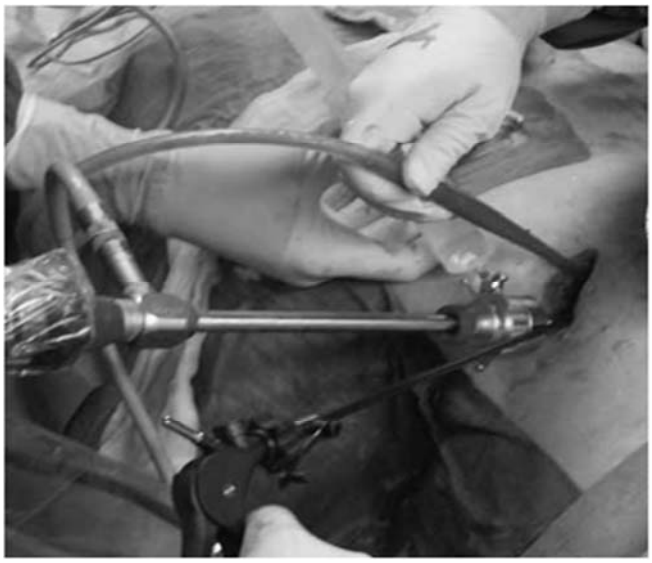


Рис. 6. Відеоасистована некрозектомія

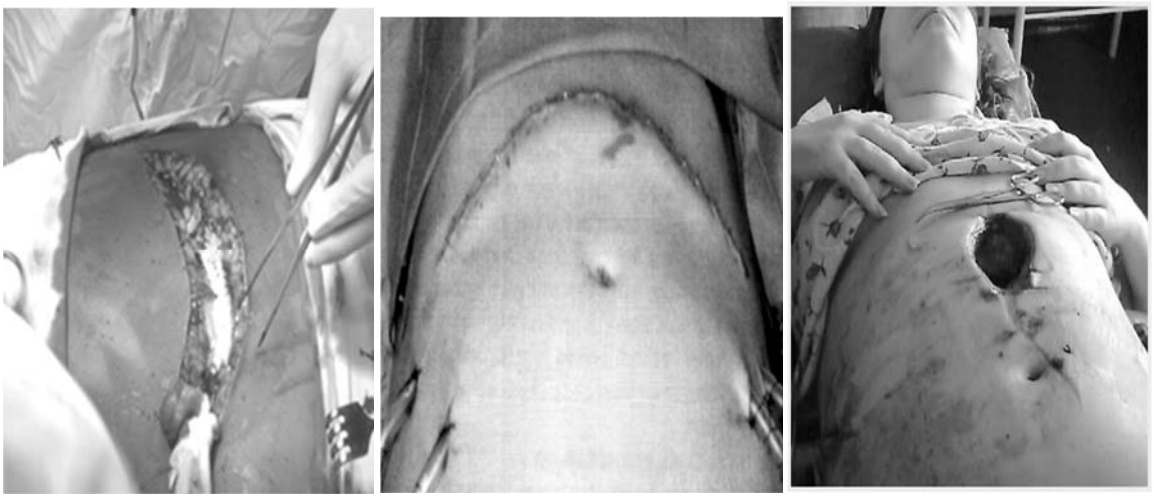
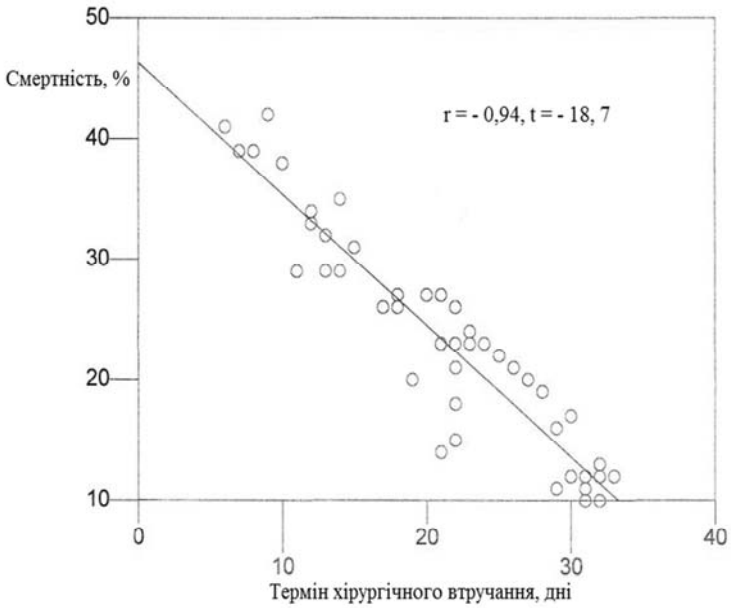


Рис. 7. Закритий метод операції (за Бегером) та некрозектомія із формуванням оментобурсостоми



Висновки. Третій перегляд класифікації ГП (2007), прийнятої в Атланті у 1992 р., дозволяє приймати рішення щодо вибору хірургічної тактики у хворих на ГНП, ускладнений розвитком ВПІ.

Встановлено, що різні ускладнення у хворих на постнекротичні панкреатичні/перипанкреатичні накопичення рідини виникають вірогідно частіше, ніж у хворих на псевдокісти (χ^2=14,57, p=0,0001) та відокремлені осередки панкреонекрозу (χ^2=10,42, p=0,0013). Найчастішим ускладненням, яке не залежить від форми порожнинного утворення, є нагноєння його, у порівнянні з яким частота кровотеч і перфорацій статистично незначущою.

Виконання операції у хворих на ГНП, ускладнений розвитком ВПІ, у строки 15-29 днів та її відстрочка до та виконання через 30 днів після початкової госпіталізації до стаціонару, пов'язана з меншою смертністю хворих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Криворучко И.А. Панкреатит. Травмы поджелудочной железы / И.А.Криворучко, В.В.Бойко, Н.И.Березка [и соавт.]. — Х., 2006. – 444 с.
2. Савельев В.С. Панкреонекроз: актуальные вопросы классификации, диагностики и лечения (результаты анкетирования хирургических клиник Российской Федерации) / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд [и соавт.] //Consilium Medicum — 2000. — Т. 2, № 7. — С. 34—39.
3. Криворучко И.А. Сравнительные аспекты хирургического лечения больных острым панкреатитом, осложненным вторичной панкреатической инфекцией / И.А. Криворучко, С.Н. Тесленко // Харківська хірургічна школа. — 2009. — № 2.1. — С. 127—129.
4. Abu—Zidan F.M. Lexipafant and acute pancreatitis: a critical appraisal of the clinical trials / F.M. Abu—Zidan, J.A. Windsor // Eur. J. Surg. — 2002. — Vol. 168. — P. 215—219.
5. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis (3rd revision) [Електронний ресурс]. — режим доступу: www.pancreasclub.com/resources/Atlanta Classification. — Назва за екрану.
6. Banks P.A. Practice guidelines in acute pancreatitis. / P.A. Banks, M.L. Freeman // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 2379—2400.
7. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited / T. L. Bollen, H.C. van Santvoort, M.G. Besselink [et al.] // Br. J. Surg. — 2008. — Vol. 95, N.1. — P. 6—21
8. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis (Atlanta, Ga, September 11—13, 1992) / Bradley III. E.L. // Arch. Surg. — 1993. — Vol. 128. — P. 586—590.
9. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. / M.W.Büchler, B.Gloor, C.A. Müller [et al.] // Ann. Surg. — 2000. — Vol. 232. — P. 619—626.
10. Cavallini G. Somatostatin and octreotide in acute pancreatitis: the never-ending story. / G. Cavallini, L. Frulloni // Dig. Liver Dis. — 2001. — Vol. 33. — P. 192—201.
11. Foitzik T. Non-compliance with guidelines for the management of severe acute pancreatitis among German surgeons. / T. Foitzik, E. Klar // Pancreatology. — 2007. — Vol. 7. — P. 80—85.
12. Forsmark C. E. Institute technical review on acute pancreatitis. / C.E.Forsmark, J. Baillie // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132. — P. 2022—2044.
13. Lankisch P.G. Clinical perspectives in pancreatology: compliance with acute pancreatitis in Germany / P.G. Lankisch, B. Weber-Dany, M.M. Lerch // Pancreatology. — 2005. — Vol. 5. — P. 591—593.
14. Acute pancreatitis: bench to the bedside. / Pandol S.J., Saluja A.K., Imrie C.W. [et al.] // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132. — P. 1127—1151.
15. Pannala R. Acute pancreatitis: a historical perspective. / R. Pannala, M.Kidd, I.M. Modlin // Pancreas — 2009. — Vol. 38. — P. 355—366.
16. Petrov M.S. Classification of the Severity of Acute Pancreatitis: How Many Categories Make Sense / M.S. Petrov, J.A. Windsor // Am. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 105. — P. 74—76.
17. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. / M.S. Petrov, H.C. van Santvoort, M.G. Besselink et al. //Arch. Surg. — 2008. — Vol. 143. — P. 1111—1117.
18. Vege S.S. Organ failure as an indicator of severity of acute pancreatitis: time to revisit the Atlanta classification / S.S.Vege, S.T.Chari // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 128. — P. 1133—1135.
19. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include "moderately severe acute pancreatitis" / Vege S.S., Gardner T. B., Chari S.T. [et al.] //Am. J. Gastroenterol. — 2009. —Vol. 104. — P. 710—715.
20. Windsor J.A. Minimally invasive pancreatic necrosectomy / J.A.Windsor // Br. J. Surg. — 2007. —Vol. 94. — P. 132—133.
21. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis./ J. Mier, E. Luque-de Leo´n, A. Castillo [et al.] // Am. J. Surg. — 1997. —Vol. 173. — P. 71—75.
22. Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis / W. Uhl, A. Warshaw, C. Imrie [et al.] // IAP. Pancreatology. — 2002. — Vol. 2(6) — P. 565—573.
23. King N.K. European survey of surgical strategies for the management of severe acute pancreatitis. / N.K. King, A.K. Siriwardena //Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99.(4) — P. 719—728.

I.A.KRYVORUCHKO, A.V.SIVOSALIZOV

Kharkiv National Medical University, Kharkiv

TIMING OF SURGICAL INTERVENTION IN NECROTIZING PANCREATITIS, COMPLICATED BY A SECONDARY PANCREATIC INFECTION

Retro- and prospective analysis of surgical treatment of 445 patients with a secondary pancreatic infection, in the age from 18 till 83, has been executed. We observed a significant correlation between timing of intervention and mortality (r=- 0.94, p=0.000). Postponing necrosectomy until 30 days after initial hospital admission is associated with decreased mortality.

Key words: necrotizing pancreatitis, secondary pancreatic infection, timing of surgical intervention

Стаття надійшла до редакції: 4.06.2011 р.