

УДК 616.37 – 002 – 036.11 – 089 -078

© О. П. КОНДРАТЮК

Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова

Цитологічні та мікробіологічні аспекти гострого некротизуючого панкреатиту

O. P. KONDRATIUK

National Institute of Surgery and Transplantology by O. O. Shalimov

CYTOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF ACUTE NECROTIC PANCREATITIS

Вивчено цитологічні та мікробіологічні особливості патологічних субстратів за наявності гострого некротизуючого панкреатиту. Отримані дані підкреслюють значимість мікробіологічного фактора в розвитку гнійно-септичних ускладнень захворювання.

There were studied cytological and microbiological peculiarities of pathological substrate in the presence of acute necrotic pancreatitis. The obtained data emphasize the importance of microbial factor in the development of purulent and septic complications of the disease.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Гострий некротизуючий панкреатит є досить частою патологією в сучасній хірургічній практиці (30–40 випадків на 100 000 населення за рік). Це захворювання становить пряму загрозу для життя пацієнта. Однак прогноз значно погіршується при інфікуванні панкреонекрозу. Інфікований панкреонекроз (ІП) розвивається у 15–70 % хворих із некротизуючим панкреатитом [1–5].

Смертність при ІП в середньому зростає з 10–15 до 20–45 %. За повідомленнями деяких дослідників, при відсутності адекватної терапії її рівень може досягати 70–100 %. Саме інфікування некротичних тканин підшлункової залози та навколишньої клітковини спричиняє виникнення вираженого ендотоксикозу, що призводить до тотального ураження органів і систем організму – поліорганної недостатності. У таких пацієнтів збільшується час перебування в стаціонарі, ускладнюється лікування та зростає його вартість [6–8].

Розробка і вдосконалення адекватних програм лікування гострого некротичного панкреатиту та методів профілактики є однією з найважливіших проблем хірургії. Вони неможливі без встановлення патогенетичних механізмів його розвитку та поліпшення діагностики ускладнень. В основі профілактичних методів лежать сучасні уявлення про патогенез ІП. Більшість дослідників схиляються до думки, що інфікування некротичних мас підшлун-

кової залози (ПЗ) відбувається внаслідок транслокації бактерій із кишечника. Бактеріальній транслокації передують порушення моторики шлунково-кишкового тракту, що сприяє надмірному розмноженню мікроорганізмів у ньому [9–11].

За наявності гострого панкреатиту, зокрема його некротичних форм, точно визначити природу системної запальної реакції на різних етапах лікування вкрай важко. Це зумовлено численністю етіологічних факторів ГП, наявністю вираженої ферментної токсемії і, як наслідок, політропністю системних уражень та поліморфністю клінічної семіотики. Разом з тим, від вирішення цього завдання залежить вибір адекватної лікувальної тактики [12–13].

Інтенсифікація досліджень у цьому напрямку, яка спостерігається в останні роки, дає надію на вирішення проблеми профілактики та лікування ІП в недалекому майбутньому.

Мета роботи: вивчити мікробіологічні та цитологічні особливості гострого некротичного панкреатиту.

Матеріали і методи. В основу роботи було покладено результати обстеження та лікування 154 хворих на гострий некротичний панкреатит, які перебували на лікуванні в Національному інституті хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України. Серед них 116 пацієнтів із ГП на ранніх стадіях асептичного некрозу і секвестрації та

38 пацієнтів з інфікованим панкреонекрозом. Серед пацієнтів чоловіків було 86 (55,8 %) та жінок – 68 (44,2 %); середній вік хворих склав (53,7±3,4) року. За етіологічним чинником: алкогольно-аліментарний панкреатит спостерігався у 96 (62,3 %) пацієнтів, біліарний панкреатит – у 58 (37,7 %) хворих.

За стандартними методиками хворим було проведено комплекс загальноклінічних, лабораторних обстежень та інструментальні діагностично-лікувальні заходи (комп'ютерна томографія, ультразвукове дослідження та ехоконтрольовані пункційні втручання, лапароскопія). Інтегральна оцінка тяжкості стану пацієнтів проводилась із застосуванням шкали Larson, APACHE-II, класифікації Атланта (1992) з урахуванням фаз перебігу панкреонекрозу.

Мікробіологічному дослідженню підлягали: скопичення рідини, вміст кісти або абсцесу, тканини підшлункової залози та парапанкреатичної рідини. Матеріал висівали на кров'яний чи жовтково-сольовий агар, середовища: ЕНДО, Сабуро та тіогліколеве. Для виділення анаеробних мікроорганізмів використовували Шедлер агар, анаеробний бульйон

(BioMerieux). Ідентифікували мікроорганізми відповідно до визначника бактерій (BERGEY, 1997).

Було проаналізовано результати цитологічних досліджень пунктатів. Цитологічно досліджені такі патоморфологічні субстрати: 1) клітинний центрифугат гострого парапанкреатичного скопичення рідини; 2) вміст сформованого парапанкреатичного абсцесу; 3) центрифугат асцитичної рідини; 4) мазки-відбитки тканин підшлункової залози, парапанкреатичної клітковини.

Методика опрацювання матеріалу включала центрифугування рідини, приготування з осаду мазків або виготовлення мазків безпосередньо з отриманого матеріалу, фіксацію та забарвлення за Романовським-Гімзою. Оцінку цитологічних матеріалів проводили на мікроскопі BX-41 (OLYMPUS) при збільшенні мікроскопа ок. 10 об. 40.

Результати досліджень та їх обговорення.

Ведення пацієнтів здійснювали відповідно до розробленого діагностично-лікувального алгоритму (рис. 1).



Рис. 1. Діагностично-лікувальний алгоритм гострого панкреатиту.

Залежно від форми деструктивного панкреатиту всім пацієнтам були проведені міні-інвазивні втручання: черезшкірні пункції та дренивання під контролем ультразвуку, лапароскопічна холецистектомія, що за показаннями доповнювалась дрениванням холедоха та ендоскопічною папілотомією, лапароскопічні некрсеквестректомія та дренивання заочеревинного простору, під час яких проводився забір матеріалу для бактеріологічного та цитологічного аналізу.

Гострий панкреатит не є об'єктом прижиттєвої гістологічної діагностики, оскільки характер перебігу захворювання, клінічна картина, методи лікування не потребують гістологічного підтвердження. Однак невирішеним залишається цілий ряд питань щодо етіологічних факторів, які є пусковими механізмами ГП, визначення фази та стадії процесу. Відповідь на ці питання може бути отримана за допомогою цитологічного дослідження. Останнє в частині випадків дозволяє уточнити причини розвитку ГП і, відповідно, визначити подальшу хірургічну тактику [14, 15].

За результатами цитологічного дослідження в гостру фазу на стадії некрозу повноцінний клітинний матеріал був майже відсутній. Головні субстрат цитологічного дослідження склали клітини в стані лізису, з вираженими дегенеративними змінами, клітинний та тканинний детрит, голі ядра клітин, грудочки слизу, незначна кількість еритроцитів та лімфоцитів. У цитограмах асцитичної рідини, крім описаних вище клітинних елементів, було виявлено наявність клітинного детриту, візуалізувались окремі епітеліальні клітини з дегенеративними змінами.

У вмісті сформованого парапанкреатичного абсцесу поряд із нейтрофілами були виявлені елементи деградуючої жирової тканини, ліпідний та клітинний детрит. На цьому фоні у 25 % випадків можна було спостерігати поодинокі клітини ацинарного або протокового епітелію підшлункової залози з дистрофічними змінами, клітини з гомогенною або вакуолізованою цитоплазмою, групи великих клітин із слабобазофільною цитоплазмою з ознаками атипії, зумовленої запальним процесом.

При дослідженні мазків з центрифугата та асцитичної рідини фази нагноєння цитологічна картина була дещо іншою: значна кількість нейтрофілів (головний клітинний елемент), лімфоцити та макрофаги. На цьому фоні відмічались скупчення клітин мезотелію з дегенеративними змінами або з ознаками проліферації.

При мікробіологічному дослідженні гострого парапанкреатичного скопичення рідини позитивний ріст мікрофлори був виявлений у 22,0 % випадків.

Мікробний пейзаж характеризувався наявністю умовно-патогенних збудників, у ряді випадків – низьким навантаженням патогенної аеробної мікрофлори.

Вважають, що в більшості випадків інфікування псевдокіст ПЗ є вторинним, після контамінації стерильного вмісту псевдокіст ПЗ під час маніпуляцій на її стінці та в ході оперативних втручань на інших органах черевної порожнини. Однак у певній категорії хворих пов'язати інфікування ПкПЗ із зовнішніми чинниками достовірно не вдається. В останньому випадку основним джерелом інфікування вважається контамінований кишечник, мікрофлора якого виділяється у більшості таких пацієнтів [16, 17].

У 38 % пацієнтів із позитивною мікробіологією вмісту кісти відзначались як монокультури (*E. coli*, *Enterobacter spp.*), так і мікробні асоціації грампозитивної та грамнегативної флори. Незважаючи на можливі хибні результати бактеріологічного дослідження вмісту кісти, його позитивний результат на сьогодні розглядається як абсолютне показання до втручання та санації псевдокісти ПЗ [18, 19].

При мікробіологічному дослідженні вмісту абсцесу та некротичного детриту тканини підшлункової залози у всіх випадках в значній кількості висіли асоціації як грампозитивної (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), так і грамнегативної патогенної мікрофлори (*E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas*, *Proteus spp.*). У 13 % випадків була виявлена анаеробна мікрофлора та в 6 % – *Candida albicans*.

Гострий інфікований некротизуючий панкреатит є абсолютним показанням до хірургічного лікування. Сучасні дані вказують на те, що термін оперативного втручання при гострому деструктивному панкреатиті не є фактором, який достовірно визначає прогноз у таких пацієнтів. Основними факторами, що впливають на летальність при цій патології, вважають тяжкість стану пацієнта на момент операції, вік хворого та стерильність некрозу [19, 20]. Разом з тим, відсутність єдиної тактики ведення та незадовільні результати лікування хворих із деструктивним панкреатитом, його ускладненнями диктують необхідність використання будь-якої можливості для поліпшення результатів лікування цих пацієнтів.

Висновки. 1. Застосування цитологічного дослідження є інформативним у стадії перебігу гострого некротичного панкреатиту, опосередковано вказуючи на наявність інфікування.

2. Отримані нами дані підкреслюють значимість мікробного фактора у розвитку гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкре-

атиту, що обґрунтовує застосування у його комплексному лікуванні антибактеріальної терапії як профілактично, так і на будь-якому етапі перебігу

патологічного процесу та вказує на необхідність проведення адекватної хірургічної санації осередків гнійного запалення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Severe acute pancreatitis: case-oriented discussion of interdisciplinary management / P. Renzulli, S. M. Jakob, M. Tauber [et al.] // *Pancreatology*. – 2005. – No. 5(2-3). – P. 145–156.
2. Dambrauskas Z. Predicting development of infected necrosis in acute necrotizing pancreatitis / Z. Dambrauskas, J. Pundzius, G. Barauskas // *Medicina (Kaunas)*. – 2006. – No. 42(6). – P. 441–449.
3. Flint R. Early physiological response to intensive care as a clinically relevant approach to predicting the outcome in severe acute pancreatitis / R. Flint, J. A. Windsdor // *Arch. Surg.* – 2004. – Vol. 139. – P. 438–443.
4. The effect of activated protein C on experimental acute necrotizing pancreatitis / L. Yamenel, M. R. Mas, B. Comert [et al.] // *Critical Care*. – 2005. – No. 9. – P. 184–190.
5. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis / W. Uhl, A. Warshaw, C. Imrie [et al.] // *Pancreatology*. – 2002. – No. 2. – P. 565–573.
6. Conservative treatment of pancreatic necrosis with suggestive signs of infection / E. C. Amico, L. F. Canedo, C. C. Machado [et al.] // *Clinics*. – 2005. – Vol. 60, No. 5. – P. 273–275.
7. Emergence of antibiotic resistance in infected pancreatic necrosis / J. J. De Waele, D. Vogelaers, E. Hoste, S. Blot // *Arch. Surg.* – 2004. – Vol. 139. – P. 1371–1375.
8. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis / H. G. Beger, B. Rau, R. Isenmann [et al.] // *Pancreatology*. – 2005. – No. 5. – P. 10–19.
9. Treatment and outcome in pancreatic pseudocysts / B. Andersson, E. Nilsson, J. Willner, R. Andersson // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2006. – No. 41(6). – P. 751–756.
10. Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis / P. K. Garg, K. Madan, G. K. Pande [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – No. 3(2). – P. 159–166.
11. Dervenis C. Bacterial translocation and its prevention in acute pancreatitis / C. Dervenis, D. Smailis, E. Hatzitheoklitos // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2003. – No. 10. – P. 415–418.
12. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of double-blind placebo-controlled randomised multicenter trial [ISRCTN38327949] / M. Besselink, H. Timmerman, E. Buskens, V. Nieuwenhuijs // *BMC Surgery*. – 2004. – No. 4. – P. 6–12.
13. JPN guidelines for the management of acute pancreatitis: surgical management / S. Isaji, T. Takada, Y. Kawarada [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2006. – No. 13(1). – P. 48–55.
14. Pathomorphological changes in the pancreatic ductal system in fatty and hemorrhagic pancreonecrosis in experiment / S. I. Protsenko, A. P. Nadeev, V. G. Viskunov, V. N. Fedorchenko // *Arkh. Patol.* – 2011. – Vol. 73(1). – P. 38–40.
15. Pancreatitis-induced inflammation contributes to pancreatic cancer by inhibiting oncogene-induced senescence / C. Guerra, M. Collado, C. Navas, A. J. Schuhmacher // *Cancer Cell*. – 2011. – Vol. 19(6). – P. 728–739.
16. Pathophysiology of acute pancreatitis / M. Bhatia, F. L. Wong, Y. Cao, H. Y. Lau et al. // *Pancreatology*. – 2005. – No. 5. – P. 132–144.
17. Natural course of asymptomatic pancreatic pseudocyst: a prospective study / R. Mehta, D. Suvarna, S. Sadasivan [et al.] // *Indian J. Gastroenterol.* – 2004. – No. 23(4). – P. 140–142.
18. Laparoscopic treatment of pancreatic pseudocysts / P. Hauters, J. Weerts, B. Navez [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2004. – No. 18(11). – P. 1645–1648.
19. Grzebieniak Z. Surgical and endoscopic treatment of pancreatic pseudocysts / Z. Grzebieniak, M. Woyton, W. Kielan // *Przegl. Lek.* – 2000. – No. 57(5). – P. 50–52.
20. Multidisciplinary management of acute pancreatitis: a review of 244 cases / M. Roseno, S. Lavadina, L. Calligaris [et al.] // *Ann. Ital. Chir.* – 2004. – No. 75(4). – P. 443–453.

Отримано 20.06.11