

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА

**Рыбачков В.В., Шульгина М.А., Авакян Е.И., Дряженков И.Г., Гужков О.Н.,
Дубровина Д.Е., Кабанов Е.Н., Тевяшов А.В., Костюченко К.В., Пампутис С.Н.,
Червяков Ю.В., Завьялов Д.В.**

*ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Ярославль, e-mail: jugine-84@mail.ru*

Цель работы – улучшить результаты лечения больных с острым деструктивным панкреатитом путем совершенствования методов прогнозирования развития осложнений данного заболевания. Проанализированы результаты лечения 274 больных с острым деструктивным панкреатитом. Причиной развития заболевания в 56,2% случаев являлся прием алкоголя, в 25,9% – желчнокаменная болезнь (из них у 1,5% больных в результате выполнения эндоскопической папиллосфинктеротомии), у 42% больных причину установить не удалось. Были установлены следующие варианты клинического течения панкреонекроза: образование перипанкреатического инфильтрата (183 больных – 66,8%), панкреатического абсцесса (26 больных – 9,5%), гнойно-некротического парапанкреатита (65 больных – 23,7%). Были оперированы 203 пациента (74,1%). Выполнялись дренирование под УЗИ наведением жидкостных образований – в 33 случаях (16,3%), лапароскопическая санация и дренирование брюшной полости – в 118 случаях (58,1%). Традиционная лапаротомия со вскрытием гнойных затеков и секвестрэктомией выполнена в 42 наблюдениях (20,7%), в 10 случаях (4,9%) – лапаротомия с дренированием сальниковой сумки и брюшной полости. Для прогнозирования течения заболевания был использован многофакторный анализ методами логистической регрессии и дискриминантного анализа. На основании спектра проведенных исследований в первые пять суток с момента развития асептического панкреонекроза клинически значимыми критериями для назначения упреждающей терапии явились: уровень С-реактивного белка, общего билирубина, глюкозы крови, амилазы крови, диастазы мочи, лейкоцитарный индекс интоксикации, токсические вещества промежуточного метаболизма, количество баллов по шкале оценки тяжести SAPSII, объем экссудата при лапароскопической санации, полиморфизм генов ADH1B, CYP2C19. При высокой вероятности развития гнойных осложнений с момента поступления в отделение интенсивной терапии в ранние сроки заболевания назначались антибиотики резерва. В результате снизились частота деструктивных форм острого панкреатита и уровень летальности.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, инфицированные формы панкреонекроза, прогнозирование осложнений.

NEW POSSIBILITIES FOR PREDICTING THE DEVELOPMENT OF ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS COMPLICATIONS

**Rybachkov V.V., Shulgina M.A., Avakyan E.I., Dryazhenkov I.G., Guzhkov O.N.,
Dubrovina D.E., Kabanov E.N., Tevyashov A.V., Kostushenko K.V., Pamputis S.N.,
Tchervyakov U.V., Zavyalov D.V.**

*Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Yaroslavl, e-mail: jugine-84@mail.ru*

The purpose of the work is to improve the results of treatment of patients with acute destructive pancreatitis by improving methods for predicting the development of complications of this disease. The results of treatment of 274 patients with acute destructive pancreatitis were analyzed. Alcohol was the cause of the disease in 56.2%, and cholelithiasis in 25.9% (1.5% were as a result of endoscopic papillosphincterotomy), the cause could not be determined in 42%. The following variants of the clinical course of pancreatic necrosis were established: the formation of peripancreatic infiltrate (183 patients – 66.8%), pancreatic abscess (26 patients – 9.5%), purulent-necrotic parapaneatitis (65 patients – 23.7%). 203 patients (74.1%) were operated on. Drainage under ultrasound guidance of liquid formations – in 33 cases (16.3%), laparoscopic sanitation and drainage of the abdominal cavity – in 118 cases (58.1%). Traditional laparotomy with opening of purulent lumps and sequestration was performed in 42 cases (20.7%), and in 10 cases (4.9%) – laparotomy with drainage of the omentum and abdominal cavity. To predict the course of the disease, multivariate analysis using methods of logistic regression and discriminant analysis were used. Based on the spectrum of studies conducted in the first five days after the

development of aseptic pancreatic necrosis, clinically significant criteria for prescribing preventive therapy were: the level of C-reactive protein, total bilirubin, blood glucose, blood amylase, urine diastases, leukocyte intoxication index, toxic substances of intermediate metabolism, the number of points on the SAPSII severity scale, exudate volume during laparoscopic sanitation, polymorphism of the ADH1B, CYP2C19 genes. With a high probability of developing purulent complications, reserve antibiotics were prescribed from the moment of admission to the intensive care unit in the early stages of the disease. As a result, the frequency of destructive forms of acute pancreatitis and the mortality rate decreased.

Keywords: acute destructive pancreatitis, infected forms of pancreatic necrosis, prognosis of complications.

Введение. Острый деструктивный панкреатит и в настоящее время остается одной из наиболее важных проблем в экстренной хирургии [1, 2, 3]. Летальность в позднюю фазу течения заболевания при гнойно-септических осложнениях довольно существенна [4]. Это происходит ввиду неуклонного роста заболеваемости, а также увеличения количества больных в фазу гнойных осложнений вследствие улучшения результатов раннего лечения пациентов в I фазу [5, 6]. Проблема прогнозирования развития осложненного течения острого деструктивного панкреатита в настоящее время остается очень актуальной [7, 8]. Имеющиеся исследования в данном направлении, к сожалению, не привели к однозначному решению этого вопроса.

Цель работы – улучшить результаты лечения больных с острым деструктивным панкреатитом путем совершенствования методов прогнозирования развития осложнений данного заболевания.

Материалы и методы исследования. Специальные клинические исследования были выполнены у 274 больных с острым деструктивным панкреатитом. Все пациенты проходили лечение на базе ГАУЗ «Клиническая больница № 9» г. Ярославля в период с 2017 по 2022 гг. Перед лечением все пациенты в обязательном порядке подписывали информированное согласие. Мужчин в исследовании было 167 (61%), а женщин – 107 (39%). Средний возраст больных составил 54,5 года (от 23 до 94 лет). Доминировали представители мужского пола. Их количество превышало 60%, причем возраст большинства мужчин находился в пределах 40–60 лет (35,8% от общего числа больных).

Все больные поступили в стационар по экстренным показаниям. На 1-е сутки от начала заболевания госпитализированы 97 пациентов (35,4%), на 2-е сутки – 56 (20,4%), на 3-и сутки – 64 (23,4%), на 4-е сутки и позднее – 57 (20,8%). Причиной развития острого панкреатита в большинстве случаев являлся прием алкоголя (56,2%). У мужчин на долю этого этиологического фактора приходилось от 60 до 89,5% случаев в зависимости от возрастной группы, чаще всего – у мужчин младше 30 лет (89,5%). У 25,9% больных причиной развития панкреатита явилась желчнокаменная болезнь, чаще болели женщины старше 60 лет (59%). При этом у 1,5% больных он имел травматический характер в результате выполнения эндоскопической папиллосфинктеротомии. У 42% больных причину острого панкреатита установить не удалось.

Обследование больных проводилось в соответствии с существующими клиническими рекомендациями. Для оценки тяжести состояния пациентов использовалась шкала SAPSII. Через 2–4 недели с момента госпитализации были установлены следующие варианты клинического течения панкреонекроза: образование перипанкреатического инфильтрата (183 больных – 66,8%), панкреатического абсцесса (26 больных – 9,5%), гнойно-некротического парапанкреатита (65 больных – 23,7%).

Из наблюдаемых больных были оперированы 203 (74,1%). Наиболее часто применялись малоинвазивные вмешательства. Дренирование под УЗИ наведением жидкостных образований проводилось в 33 случаях (16,3%), лапароскопическая санация и дренирование брюшной полости – в 118 случаях (58,1%). Традиционная лапаротомия со вскрытием гнойных затеков и секвестрэктомией выполнена в 42 наблюдениях (20,7%), в 10 случаях (4,9%) – лапаротомия с дренированием сальниковой сумки и брюшной полости. Хирургическое лечение не выполнялось у 71 пациента (25,9%).

Для прогнозирования течения острого асептического деструктивного панкреатита был использован многофакторный анализ методами логистической регрессии и дискриминантного анализа. Проводился нелинейный регрессионный анализ, в задачу которого входил анализ связи между несколькими независимыми переменными (предикторами). Для оценки качества моделей использовались регрессионные коэффициенты и такие показатели, как прогностическая мощность, доверительный интервал для отношения шансов по каждой переменной.

Прогнозирование осуществлялось с учетом средних значений показателей, полученных на 1-е, 3-и, 5-е сутки от начала заболевания. Для выбора переменных использовалась регрессионная прогностическая модель, которая позволила авторам последовательно методом редукции множества признаков исключить несущественные переменные, сохранив наиболее важные, отличающие группы друг от друга, для прогнозирования наличия осложнений. Для оценки прогностического влияния каждого из признаков, а также их возможной комбинации были использованы Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysis и логистический регрессионный анализ [9]. Для статистического анализа использовалась программа MedCalc® Statistical Software version 22.026 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024). Различия в группах считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Далее были проведены дискриминантный анализ прогнозирования в ранние сроки заболевания (первые 5 суток) оценки вероятности развития одного из вариантов течения асептического панкреонекроза (развитие перипанкреатического инфильтрата, панкреатического абсцесса или гнойно-некротического парапанкреатита) и, как следствие,

оценка выбора метода лечения. Методами многомерной статистики выделены статистически значимые показатели, влияющие друг на друга и на развитие того или иного варианта течения заболевания. Прогнозирование осуществлялось с учетом средних значений показателей, полученных на 1-е, 3-и, 5-е сутки с момента поступления в стационар.

Результаты исследования и их обсуждение. При прогнозировании осложненного течения острого асептического деструктивного панкреатита в виде образования перипанкреатического инфильтрата, панкреатического абсцесса, гнойно-некротического парапанкреатита выявлены наиболее значимые неуправляемые факторы риска: показатели кардиоинтервалографии: АМ0 (амплитуда моды), ИН (индекс напряжения) ($p < 0,05$); показатели оценки сердечно-сосудистой системы: МОС (минутный объем сердца), ПСС (периферическое сосудистое сопротивление) ($p < 0,05$); баллы шкалы оценки тяжести состояния SAPSII ($p < 0,05$); вариант проведенной операции; сроки поступления в стационар; этиология заболевания. Если прогностический коэффициент ниже или равен 0,7412, то прогнозируют низкую, а если выше, то высокую вероятность вышеперечисленных осложнений. Данная модель, состоящая из количественных и качественных признаков, оказалась статистически значимой ($p < 0,0001$). Прогностическая мощность (коэффициент конкордации) составила 91%. Доверительный интервал – от 90,6 до 96,2%. Чувствительность и специфичность – 91,6 и 86% соответственно.

В дальнейшем по результатам логистической регрессии построено следующее регрессионное уравнение.

$$\text{ППосл} = \text{АМ0} \times \text{ЗнП1} + \text{ИН} \times \text{ЗнП2} + \text{МОС} \times \text{ЗнП3} + \text{ПСС} \times \text{ЗнП4} + \text{SAPSII} \times \text{ЗнП5} + \text{ВО} \times \text{ЗнП6} + \text{СП} \times \text{ЗнП7} + \text{ЭЗ} \times \text{ЗнП7} + \text{Кон},$$

где ЗнП1...7 – коэффициент для соответствующего образца переменной, Кон – константа для данной совокупности, ППосл – результат решения уравнения, АМ0 – амплитуда моды, ИН – индекс напряжения, МОС – минутный объем сердца, ПСС – периферическое сосудистое сопротивление, SAPSII – баллы шкалы оценки тяжести, ВО – вариант проведенной операции, СП – сроки поступления в стационар, ЭЗ – этиология заболевания.

Для прогнозирования конкретного из трех вариантов течения асептического панкреонекроза (перипанкреатический инфильтрат, панкреатический абсцесс, гнойно-некротический парапанкреатит) выявлены следующие переменные: пол; наличие мутаций в генах ADH1B, CYP2C19; показатели кардиоинтервалографии: М0 (мода), АМ0 (амплитуда моды), ΔХ (вариационный размах); показатель оценки сердечно-сосудистой системы – СО (систолический объем сердца); баллы шкалы оценки тяжести состояния SAPSII. Ядром дискриминантного анализа является построение трех дискриминантных формул. После того как уравнения получены, выбираем самое большое полученное значение в целях

прогнозирования его принадлежности к какому-либо варианту течения заболевания. Максимальное значение является максимально оправданным. Минимальное значение не рассматривается. Прогностическая мощность составила 91,49%, чувствительность – 95,59%, специфичность – 87,38%. Доверительный интервал в пределах 84,85–95,35%.

На основании прогнозирования вариантов течения острого деструктивного панкреатита в первые пять суток с момента поступления в хирургический стационар [10] были сформированы 2 группы пациентов. Первую группу составили 190 пациентов, у которых ранее профилактическое назначение антибактериальных препаратов не выполнялось. Летальность составила 27,4% (52 человека). Во второй группе было 84 пациента, у которых на основании многофакторного анализа с помощью выявленных клинически значимых критериев течения острого деструктивного панкреатита в ранние сроки его развития были предприняты попытки прогнозирования течения заболевания. Летальность составила 17,9% (15 человек). При высокой вероятности развития гнойных осложнений с момента поступления в отделение интенсивной терапии в ранние сроки заболевания назначались антибиотики широкого спектра действия – Имипенем, Меропенем, Ванкомицин в соответствующих дозах, начиная с 5–7-го дня пребывания в отделении. Длительность назначения составляла 10–14 дней.

У пациентов обеих групп диагностика заболевания и лечение проводились в соответствии с существующими клиническими рекомендациями, различие состояло только в наличии или отсутствии назначения антибактериальной терапии в ранние сроки заболевания. Пациенты находились в отделении реанимации и интенсивной терапии, где проводилась комплексная многокомпонентная инфузионная терапия с коррекцией органных расстройств.

Основным базовым оперативным вмешательством в хирургическом лечении обеих групп больных, которое выполнялось наиболее часто, являлась лапароскопическая санация брюшной полости. Так, лапароскопия и дренирование брюшной полости выполнялись в первой группе в 80 (42%) случаях, во второй группе – в 38 (45,2%) случаях. При этом в двух группах также отдавали предпочтение малоинвазивным вмешательствам под ультразвуковым контролем. Лапаротомию и дренирование сальниковой сумки, брюшной полости в асептической фазе панкреонекроза у пациентов первой и второй группы проводили крайне редко. При наличии больших гнойно-некротических скоплений в сальниковой сумке и забрюшинной клетчатке и формировании ферментативных затеков особое внимание уделяли полноценным традиционным декомпрессионным операциям — широким срединным лапаротомиям, оментобурсостомиям, люмботомиям с дренированием. В первой группе такие операции произведены 34 (17,9%), а во второй – 8 (9,5%) пациентам.

Из 190 больных первой группы у 121 (63,7%) пациентов наблюдалось развитие перипанкреатического инфильтрата и оментобурсита, у 20 (10,5%) – панкреатического

абсцесса, у 49 (25,8%) – гнойно-некротического парапанкреатита. Во второй группе на фоне проведения профилактической антибиотикотерапии у 62 (73,8%) пациентов сформировался перипанкреатический инфильтрат (в 1,2 раза чаще (13,7%) по сравнению с первой группой). В то же время частота панкреатического абсцесса и гнойно-некротического парапанкреатита уменьшилась и составила соответственно 6 (7,1%) и 16 (19,1%) случаев, или уменьшилась в 1,5 и 1,3 раза соответственно по сравнению с аналогичными показателями первой группы наблюдений (таблица). Уровень летальности во второй группе был ниже на 9,5%.

Влияние антибактериальной терапии на частоту осложненных форм острого панкреатита

Метод лечения	Варианты течения			Итого n (%)
	Пери панкреатический инфильтрат n (%)	Панкреатический абсцесс n (%)	Гнойно- некротический парапанкреатит n (%)	
Без антибиотикотерапии	121 (63,7%)	20 (10,5%)	49 (25,8%)	190 (69,3%)
Превентивная антибиотикотерапия	62 (73,8%)	6 (7%)	16 (19%)	84 (30,7%)
Итого n (%)	183 (66,8)	26 (9,5%)	65 (23,7%)	274 (100%)

На основании спектра проведенных исследований в первые пять суток с момента развития асептического панкреонекроза клинически значимыми критериями для назначения упреждающей терапии явились: уровень С-реактивного белка ($p < 0,05$), общего билирубина ($p < 0,05$), глюкозы крови ($p < 0,05$), амилазы крови ($p < 0,05$), диастазы мочи ($p < 0,05$), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) ($p < 0,05$), токсические вещества промежуточного метаболизма (ацетальдегид ($p < 0,05$), пропионовый альдегид ($p < 0,05$), изовалериановый альдегид ($p < 0,05$), н-валериановый альдегид ($p < 0,05$), изокапроновый альдегид ($p < 0,05$), ацетон ($p < 0,05$), метилизобутилкетон ($p < 0,05$), пропиловый спирт ($p < 0,05$), изобутиловый спирт ($p < 0,05$), бутиловый спирт ($p < 0,05$)), количество баллов по шкале оценки тяжести SAPSII ($p < 0,05$), объем экссудата при лапароскопической санации ($p < 0,05$), полиморфизм генов ADH1B, CYP2C19 ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ средних значений между первой и второй группами в первые 5 суток заболевания показал статистически значимые различия только в наличии мутаций в

генах ADH1B и CYP2C19. Во второй группе больных количество мутаций превышало на 10,3% и 16,4% соответствующих генов ($p < 0,05$).

Результаты статистических анализов в значительной степени свидетельствуют о возможном прогнозировании течения заболевания в ранние сроки его развития.

Заключение. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об эффективности профилактического и лечебного воздействия бета-лактамов антибиотиков из группы карбапенемов (Имипенем, Меропенем) для предупреждения развития инфицирования очагов некроза, снижения вероятности развития инфицированных деструктивных форм острого панкреатита и улучшения результатов его лечения.

Представленные результаты дают основания считать, что практическая значимость проведенного исследования позволяет уменьшить частоту деструктивных форм острого панкреатита и снизить летальность.

Список литературы

1. Дибиров М.Д., Гусейнов М.Н., Исаев А.И., Карсотьян Г.С., Магомедалиев А.М., Эльдерханов М.М. Пути обрыва факторов риска при тяжелом панкреонекрозе // Инфекции в хирургии. 2023. Т. 21. №1. С.14-19. URL: <https://sia-rf.ru/wp-content/uploads/2023/04/d0b8d0bdd184d0b5d0bad186d0b8d0b8-d0b2-d185d0b8d180d183d180d0b3d0b8d0b8-1.pdf> (дата обращения: 15.01.2025).
2. Масолитин С.В., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н., Мамонтова О.А., Магомедов М.А., Ким Т.Г., Гришина Л.А., Яралян А.В., Попов А.Ю., Калинин Е.Ю. Оценка волемического статуса на фоне применения комбинированной экстракорпоральной детоксикации у пациентов с тяжелым острым панкреатитом: ретроспективное наблюдательное исследование // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2022. №4. С.111-124. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-4-111-124.
3. Ревшвили А.Ш., Сажин В.П., Оловянный В.Е., Захарова М.А. Современные тенденции в неотложной абдоминальной хирургии в Российской Федерации // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. 2020. №7. С. 6-11. DOI: 10.17116/hirurgia20200716.
4. Савин Д.В., Демин Д.Б., Железнов Л.М. Острый тяжелый панкреатит как хирургическая проблема на современном этапе // Медицинская наука и образование Урала. 2022. Т. 23. №1(109). С.132-135. DOI: 10.36361/1814-8999-2022-23-1-132-135.
5. Gliem N., Ammer-Herrmenau C., Ellenrieder V., Neesse A. Management of Severe Acute Pancreatitis: An Update // Digestion. 2021. Vol. 102. Is. 4. P. 503-507. DOI: 10.1159/000506830.

6. Iannuzzi J.P., King J.A., Leong J.H., Quan J., Windsor J.W., Tanyingoh D., Coward S., Forbes N., Heitman S.J., Shaheen A.A., Swain M., Buie M., Underwood F.E., Kaplan G.G. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Gastroenterology*. 2022. Vol. 162. Is. 1. P. 122-134. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.09.043.
7. Asim Riaz H.M., Islam Z., Rasheed L., Sarfraz Z., Sarfraz A., Robles-Velasco K., Sarfraz M., Cherrez-Ojeda I. The Evaluation of Inflammatory Biomarkers in Predicting Progression of Acute Pancreatitis to Pancreatic Necrosis: A Diagnostic Test Accuracy Review // *Healthcare (Basel)*. 2022. Vol. 11. Is. 1. P. 27. DOI: 10.3390/healthcare11010027.
8. Шульгина М.А., Рыбачков В.В., Хохлов А.Л., Березняк Н.В., Царева И.Н., Баранов Г.А., Завьялов Д.В., Червяков Ю.В. Клиническая значимость полиморфизма генов ADH1B и CYP2C19 (*2/*3) при деструктивном панкреатите // *Вестник национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2024. Т. №1. С. 18-21.
DOI: 10.25881/20728255_2024_19_1_18.
9. Рыбачков В.В., Четверикова Е.Н., Шубин Л.Б., Кабанов Е.Н. Прогнозирование эффективности оперативных методов лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 2-1
URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17144> (дата обращения: 15.01.2025).
10. Рыбачков В.В., Дубровина Д.Е., Гужков О.Н., Шульгина М.А. Структура эндогенной интоксикации в перитонеальном выпоте при панкреонекрозе в ранние сроки парапанкреатического инфильтрата, гнойного оментобурсита и забрюшинной флегмоны // *Инфекции в хирургии*. 2021. Т. 19. № 1-2. С. 10-12. <https://sia-rf.ru/wp-content/uploads/2021/08/1057377454-3.pdf> (дата обращения: 15.01.2025).