

**М.А. Шевляева, С.В. Авакимян, Г.К. Карипиди, Е.Г. Ермоленко, В.А. Авакимян,
И.Г. Проскуряков**

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Краснодар)

Обследовали 1546 больных с острым панкреатитом. Активность щелочной фосфатазы нейтрофилов изучена в динамике у 227 больных острым панкреатитом. Исследование проводили на 1-й, 3-й, 5-й, 7–10-й день при консервативной терапии и на 1-й, 2-й, 3-й, 5-й, 7-й, 10-й и 12-й день после операции, а далее по мере необходимости. Активность ЩФ нейтрофилов больных острым панкреатитом вне зависимости от степени тяжести достоверно повышена, причём, чем тяжелее патологический процесс, тем выше активность щелочной фосфатазы нейтрофилов. ИФАН обладает большей диагностической и прогностической ценностью. При трактовке индекса ФАН, с нашей точки зрения, целесообразно выделить два значения ИФАН. Первое значение, когда ИФАН находится в пределах от +1 до 0 – деструктивный процесс маловероятен и больному показано консервативное лечение. И второе – отрицательное значение ИФАН от 0 до 1. При этих значениях ИФАН деструктивный процесс не вызывает сомнения, и такие больные подлежат оперативному вмешательству.

Ключевые слова: щелочная фосфатаза, индекс фосфатазной активности нейтрофилов, острый панкреатит, осложнения острого панкреатита

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF ALKALINE PHOSPHATASE OF NEUTROPHILS AT THE ACUTE PANCREATITIS

**M.A. Shevlyayeva, G.K. Karipidi, S.V. Avakimyan, E.G. Ermolenko, V.A. Avakimyan,
I.G. Proskuryakov**

Kuban State Medical University, Krasnodar

We examined 1546 patients with acute pancreatitis. Activity of alkaline phosphatase (AP) of neutrophils was studied in dynamics in 227 patients with acute pancreatitis. The study was conducted on the 1st, 3rd, 5th, 7–10th days at the conservative therapy and on the 1st, 2nd, 3rd, 5th, 7th, 10th and 12th days after the operation, and then – as necessary. Activity of AP of neutrophils in patients with acute pancreatitis regardless of the degree of gravity is reliably increased, and the more severe disease process is the higher activity of alkaline phosphatase of neutrophils is. IAAAN has more diagnostic and prognostic value. When interpreting the IAAAN index it is expedient to mark out two values of IAAAN from our point of view. The first value is when IAAAN is in the range from +1 to 0, it shows that destructive process is unlikely and the patient needs conservative treatment. The second value is a negative value of IAAAN from 0 to 1. When using these values of IAAAN destructive process doesn't cause doubts and these patients need surgeries.

Key words: alkaline phosphatase, index of activity of alkaline of neutrophils, acute pancreatitis, complications of acute pancreatitis

ВВЕДЕНИЕ

В структуре острых хирургических заболеваний органов брюшной полости острый панкреатит занимает третье место, уступая лишь острому аппендициту и острому холециститу [6]. Летальность при остром деструктивном панкреатите на протяжении десятков лет остаётся стабильно высокой, колеблясь в пределах 10–50 % [5].

У каждого пятого больного развиваются токсемические (ранние) или гнойно-септические (поздние) осложнения. Они дают до 50 % летальности при ранних осложнениях и около 20 % летальности – при поздних осложнениях [8, 9].

Уже с первых часов после начала острого некротизирующего панкреатита (ОНП) развивается токсемия. Одной из главных причин токсемии является аутолиз ткани поджелудочной железы и ферментативный некроз парапанкреатической клетчатки [1].

Трудности в диагностике влекут за собой тактические ошибки, что неизбежно связано с ростом числа осложнений и летальности. Тактические ошибки обусловлены отсутствием четких прогностических критериев острого, особенно деструктивного панкреатита. Маркером бактериальной инфекции и

деструкции тканей является активность щелочной фосфатазы (ЩФ) нейтрофилов. Содержание ЩФ в нейтрофилах уменьшается по мере лизиса микробных тел, т.е. активность ЩФ нейтрофилов является косвенным признаком фагоцитарной активности нейтрофилов и иммунной системы в частности [10].

МЕТОДИКА

Всего обследовано 1546 больных острым панкреатитом с различной степенью тяжести. Тяжесть патологического процесса определяли по АРАСНЕ-2 в модификации А.В. Шапошникова. Активность щелочной фосфатазы нейтрофилов изучена в динамике у 227 больных острым панкреатитом. Исследование проводили на 1-й, 3-й, 5-й, 7–10-й день при консервативной терапии и на 1-й, 2-й, 3-й, 5-й, 7-й, 10-й и 12-й день после операции, а далее – по мере необходимости. Всего было выполнено 2035 исследований для определения активности ЩФ нейтрофилов. Фосфатазную активность нейтрофилов (ФАН) определяли методом азосочетания в модификации М.Г. Шубича (1965). За нормальные величины фосфатазной активности нейтрофилов были приняты данные М.Г. Шубича и Б.С. Нагоева (1980).

Для здоровых людей ФАН = $27 \pm 1,5$ при амплитуде колебания активности фермента от 3 до 71. При сходных значениях показателя ФАН целесообразно выводить индекс ФАН (ИФАН), который более точно отражает глубину поражения и тяжесть патологического процесса, так как позволяет определить удельный вес нейтрофилов 3 и 4 групп активности. Известно, что 0, 1 и 2 группы активности характерны для здоровых людей, а появление в периферической крови нейтрофилов 3 и 4 групп активности фермента характерно для деструкции тканей и для присоединения бактериальной инфекции. Крайние колебания ИФАН находятся в пределах от +1 до -1. При ИФАН от +1 до +0,8 деструктивный процесс в поджелудочной железе исключается; при ИФАН от +0,8 до -0,1 деструктивный процесс не исключается, при ИФАН от -0,2 до -1 деструкция тканей не вызывает сомнения. Индекс ФАН выводится как разность между суммой нейтрофилов 0, 1, 2 групп активности фермента и суммой нейтрофилов, принадлежащих к 3 и 4 группам активности ЩФ.

$$\text{ИФАН} = \frac{(0 + 1 + 2) - (3 + 4)}{100}$$

Весь полученный цифровой материал обработан методами вариационной статистики путем выведения средней арифметической (M) и её среднего квадратического отклонения ($\pm \sigma$), средней ошибки средней арифметической ($\pm m$); вероятность различия между вариационными рядами (p) определяли по таблице Стьюдента - Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По направительному диагнозу врачей скорой помощи и поликлиник по материалам Краснодарской городской клинической больницы скорой медицинской помощи острый панкреатит занимает 1-е место, опережая такие заболевания, как острый

холецистит и острый аппендицит. Диагностические ошибки составили 27%. Наиболее часто выставлялся ошибочный диагноз острого гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Источниками ошибок были гипердиагностика, позднее обращение больных и запоздалая диагностика. Все 227 больных, поступивших в стационар, были разделены на три группы в зависимости от степени тяжести состояния: легкой степени (50 больных), средней тяжести (67), тяжелые (110).

Результаты исследования активности ЩФ нейтрофилов у больных острым панкреатитом при поступлении в стационар, в зависимости от тяжести патологического процесса, представлены в таблице 1.

Как следует из приводимой таблицы, активность ЩФ нейтрофилов больного острым панкреатитом вне зависимости от степени тяжести достоверно повышена. Из этой же таблицы видно, что чем тяжелее патологический процесс, тем выше активность щелочной фосфатазы нейтрофилов, и эти различия носят статистически достоверный характер.

Динамика изменения активности фермента по дням при успешном консервативном лечении представлена в таблице 2.

Как видно из данной таблицы, успешное консервативное лечение при остром панкреатите приводило к постепенному снижению ФАН уже к 7-15-му дню до нормальных величин.

Совершенно иная картина наблюдается при изучении ФАН у лиц, подвергнутых оперативному вмешательству. Исходные данные ФАН у этих больных достоверно превышают исходный уровень у пациентов, которым предпринималось успешное консервативное лечение ($p \leq 0,01$).

Гладкое течение послеоперационного периода было отмечено у 35 больных, оперированных по поводу острого деструктивного панкреатита. У 16

Таблица 1
Изменения ФАН у больных острым панкреатитом при поступлении в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести (n = 227)	Величина ФАН при поступлении в стационар					
	Амплитуда колебаний	M	$\pm \sigma$	$\pm m$	p	p ₁
Легкая	63-121	80,2	22,7	2,1	P < 0,05	P < 0,05
Средняя	94-200	151,3	35,4	3,2	P < 0,05	P < 0,05
Тяжелая	167-356	264,9	47,2	4,2	P < 0,05	P < 0,05

Примечание: p – вероятность различия ФАН по отношению к здоровым людям; p₁ – вероятность различия ФАН между группами больных; норма ФАН для здоровых людей обоих полов – $27 \pm 1,5$.

Таблица 2
Изменения ФАН у больных острым панкреатитом, успешно леченных консервативно

Статистические показатели	ФАН при поступлении (n = 176)	Изменение ФАН по дням пребывания в стационаре				
		1-й день (n = 176)	3-й день (n = 155)	5-й день (n = 112)	7-9-й дни (n = 106)	10-15-й дни (n = 75)
M	157,3	131,4	117,5	87,4	49,1	31,4
$\pm m$	8,5	9,7	10,1	9,2	5,7	2,9
p	-	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,001
p ₁	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,01	> 0,05

Примечание: n – число наблюдений; p – вероятность различия к предыдущему исследованию; p₁ – вероятность различия по отношению к здоровым людям.

человек развились различные гнойно-септические осложнения, которые потребовали повторных оперативных вмешательств.

Совершенно иная картина наблюдается при развитии осложнений в послеоперационном периоде. В таких случаях после наметившегося снижения активности ЩФ отмечается повторный рост ФАН, и только с купированием осложнения активность ЩФ приходит к норме. Необходимо отметить, что каждое новое осложнение сопровождается новым ростом активности фермента (рис. 1).

Как видно из рисунка, уже в первые сутки после операции отмечается значительное снижение активности ЩФ нейтрофилов. Мы это объясняем снижением интоксикации в результате удаления экссудата и дренирования как брюшной полости, так и забрюшинного пространства. Но при прогрессировании патологического процесса и присоединении бактериальной инфекции, т.е. при развитии гнойно-септических осложнений, показатель ФАН вновь возрастает.

В тех случаях, когда при остром панкреатите есть необходимость установить наличие не только инфекционного начала, но и деструктивного процесса, мы считаем необходимым, помимо показателя ФАН, вычислять индекс ФАН. Как известно, индекс ФАН точнее отражает глубину патологического процесса и тяжесть гнойно-септических осложнений, так как позволяет учесть удельный вес нейтрофилов 3 и 4 групп активности, появление которых характерно для инфекционно-воспалительных заболеваний.

Проанализировав результаты изменения индекса ФАН и показателя ФАН при остром некротизирующем панкреатите и сопоставив их с клинической картиной заболевания и интраоперационными находками, мы убедились, что ИФАН обладает большей диагностической и прогностической ценностью. При трактовке индекса ФАН, с нашей точки зрения, целесообразно выделить два значения ИФАН. Первое значение, когда ИФАН находится в пределах от +1 до 0 – деструктивный процесс маловероятен, и больному показано консервативное ле-

чение. И второе – отрицательное значение ИФАН от 0 до 1. При этих значениях ИФАН деструктивный процесс не вызывает сомнения, и такие больные подлежат оперативному вмешательству в виде малоинвазивного пособия, а при соответствующих показаниях – в виде широкой лапаротомии.

Для иллюстрации вышесказанного приведем два коротких клинических наблюдения.

Больной П., 47 лет, поступил с диагнозом: острый панкреатит. Диагноз подтвержден клиническими лабораторными и аппаратными методами исследования. При УЗИ выявлено увеличение размеров головки поджелудочной железы, явления оментобурсы и небольшое количество свободной жидкости, расположенной межпечельно. Показатель ФАН – 207, ИФАН = +0,42. Больной помещён в реанимационное отделение. Проводилось консервативное лечение, которое включало в себя: 1) создание полного покоя поджелудочной железе; 2) борьбу с болевым синдромом; 3) борьбу с энзимной интоксикацией и продуктами тканевого распада; 4) борьбу с водно-электролитными, белковыми и гемодинамическими нарушениями; 5) борьбу с иммунной недостаточностью; 6) профилактику и лечение инфекционно-гнойных осложнений; 7) респираторную поддержку; 8) нутритивную поддержку; 9) восстановление адекватной тканевой и органной перфузии. В качестве иммуномодулятора использовался отечественный препарат ронколейкин. Из ингибиторов протеаз применяли контрикал, который вводили из расчета 2 тыс. ЕД на 1 кг массы тела больного круглосуточно с помощью инфузата.

В результате медикаментозной терапии состояние больного стало постепенно улучшаться, жидкость в брюшной полости и в сальниковой сумке перестала определяться. Показатель ФАН пришел к норме на 9-й день после начала лечения.

Как видно из приведенной истории болезни, несмотря на высокую активность фермента, ИФАН был со знаком + (+0,42), что указывало на отсутствие деструктивного процесса, и лечение проводилось консервативное.



Рис. 1. Изменение ФАН после операции.

Большой А., 51 год, поступил 14.03.11 с диагнозом: острый панкреатит. Диагноз был подтверждён клиническими, лабораторными и аппаратными методами исследования. При КТ и УЗИ определяется увеличение головки поджелудочной железы до 33 мм, оментобурсит с наличием полоски жидкости до 5 мм и свободная жидкость в брюшной полости. Показатель ФАН = 215, ИФАН +0,41. Назначено консервативное лечение. Состояние больного стало несколько лучше. Стал реже пульс, уменьшилась амилазная активность сыворотки крови и число лейкоцитов, боли в животе стали менее выраженными. При контрольном УЗИ, кроме ранее описанной картины, описывается появление парапанкреатита. Показатель ФАН – 210, ИФАН с отрицательным значением (–0,26). Несмотря на то, что индекс ФАН при сходном значении показателя ФАН указывал на наличие деструктивного процесса, от операции было решено воздержаться. Однако уже к 10 часам утра 16.03.11 года состояние больного значительно ухудшилось, на первый план вышли явления перитонита и интоксикации. Решено больного оперировать. Во время операции выявлен распространенный перитонит, геморрагический панкреонекроз, флегмона забрюшинной клетчатки с распространением на ретроперитонеальное пространство и параколитическую клетчатку справа. Произведена мобилизация двенадцатиперстной кишки, печеночного угла толстой кишки и восходящего её отдела. Операция закончена тщательной санацией и дренированием брюшной полости, ретроперитонеального и параколитического пространства. Послеоперационный период протекал тяжело. Медленное выздоровление. Показатель и ИФАН пришли к норме только на 30-й день после операции.

Как видно из приведенной истории болезни, отрицательные значения ИФАН чётко указывают на наличие деструктивного процесса, а рост активности фермента нередко на сутки опережает клинические проявления прогрессирования патологического процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При остром панкреатите, как и при других острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости, отмечается повышение активности ЩФ нейтрофилов. Показатель ФАН изменяется параллельно тяжести патологического процесса. Чем тяжелее проявления острого панкреатита, тем выше активность фермента. При сопоставлении ИФАН с тяжестью патологического

процесса определяется обратная зависимость. Чем тяжелее патологический процесс, тем ниже значение ИФАН. Причем отрицательные значения ИФАН четко указывает на наличие деструктивного процесса. Что же касается сроков оперативного пособия, то мы считаем, к оперативному вмешательству (малоинвазивному или к широкой лапаротомии) нужно прибегать при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии и прогрессировании перитонита, так как нередко больные погибают в более ранние сроки от панкреатогенного шока, прогрессирующего ферментативного перитонита еще до развития гнойно-септических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданов С.Н. Деструктивный панкреатит. — Н. Новгород, 2008. — 271 с.
2. Диагностика изменений в микробицидной системе нейтрофильных гранулоцитов при аллергических заболеваниях / И.В. Нестерова, Л.И. Слынько, М.А. Светличная, Л.Г. Майченко. — Краснодар, 1989. — 22 с.
3. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. — Новосибирск, 1989. — 344 с.
4. Нагоев Б.С. Пособие по клинической цитохимии нейтрофильных лейкоцитов. — Нальчик, 1979. — 114 с.
5. Острый панкреатит. Дифференцированная лечебно-диагностическая тактика / М.В. Лысенко, А.С. Девятов, С.В. Урсов [и др.]. — М., 2010. — 165 с.
6. Открытые дренирующие операции в хирургическом лечении распространённого инфицированного панкреонекроза / А.Ц. Буткевич, А.П. Чадаев, А.Ю. Лапин, С.В. Свиридов. — М., 2007. — 390 с.
7. Оценка тяжести иммунных расстройств и прогнозирование развития гнойно-септических осложнений у пациентов с неотложной хирургической патологией / Г.В. Булава, М.М. Абакумов, В.Б. Хватов [и др.] // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. — 2009. — № 3.
8. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Острый панкреатит. — М., 2007. — 335 с.
9. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. — М., 2008. — 258 с.
10. Шубич М.Г., Нагоев Б.С. Щелочная фосфатаза лейкоцитов в норме и патологии. — М., 1980. — 224 с.
11. Юанов А.А. Состояние функциональной и метаболической активности лейкоцитов у больных панкреатитом и холециститом: диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. — Нальчик, 2008. — 176 с.

Сведения об авторах

Шевляева Марианна Анатольевна – аспирант кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Авакимян Сергей Владимирович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Карипиди Геннадий Константинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Ермоленко Екатерина Геннадьевна – аспирант кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел.: 8 (918) 494-78-49; e-mail: katu-ermolenko@yandex.ru)

Авакимян Владимир Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Проскуряков Игорь Геннадьевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ