

О.А. КУДЕЛИЧ<sup>1</sup>, Г.Г. КОНДРАТЕНКО<sup>1</sup>, О.А. ЮДИНА<sup>2</sup>, П.М. МОТОЛЯНЕЦ<sup>3</sup>

## МУЛЬТИВАРИАНТНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НЕПОСРЕДСТВЕННЫМИ ПРИЧИНАМИ СМЕРТИ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,

УЗ «Минское городское клиническое патологоанатомическое бюро»<sup>2</sup>,

ГУ «Республиканский клинический медицинский центр управления делами Президента РБ»<sup>3</sup>,

Республика Беларусь

**Цель.** Выявить наиболее значимые непосредственные причины смерти при тяжелом остром панкреатите и определить наиболее значимые патоморфологические изменения в жизненно важных органах для целенаправленной разработки способов их защиты.

**Материал и методы.** Безвыборочным методом произведен анализ патологоанатомических исследований умерших (n=225) в связи с тяжелым острым (и/или обострением хронического) панкреатитом. Корреляционному анализу подвергнут возраст умерших и период от начала заболевания до наступления летального исхода.

**Результаты.** Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) при тяжелом остром панкреатите в большинстве наблюдений (165 умерших – 73,3%) явился непосредственной причиной смерти. Интоксикация, как вторая по частоте непосредственная причина летального исхода отмечена у 27 умерших (12%). В разных возрастных группах непосредственные причины смерти достоверно отличались ( $\chi^2=22,8$ ;  $p=0,043$ ), однако корреляционной связи между ними не было (Spearman  $r=-0,017$ ;  $p=0,795$ ).

При анализе структурных изменений жизненно важных органов выявлено, что у умерших обеих возрастных групп патоморфологически значимые поражения легких при тяжелом остром панкреатите наблюдались наиболее часто (83,1% случаев), вторым по частоте поражения являлась ткань головного мозга (70,2%), затем почечная паренхима (69,3%), миокард (67,1%) и печень (54,2%). Выявлены достоверные различия и корреляционная зависимость частоты поражения сердечно-сосудистой ( $\chi^2=8,35$ ;  $p=0,004$ /  $r=0,193$ ;  $p=0,004$ ) и печеночной ( $\chi^2=7,1$ ;  $p=0,008$  /  $r = -0,178$ ;  $p=0,009$ ) систем у умерших разных возрастных групп.

**Заключение.** СПОН вследствие эндогенной интоксикации при тяжелом остром панкреатите является основной непосредственной причиной смерти (73,3%) независимо от возраста и срока от начала заболевания до летального исхода. Генерализованные расстройства микроциркуляции, являющиеся причиной тканевой гипоксии, раскрывают смысл и рациональность компенсации энергодефицита клеток и предупреждения СПОН путем применения средств, обеспечивающих независимый от гипоксии II-й комплекс дыхательной цепи.

*Ключевые слова:* тяжелый острый панкреатит, непосредственная причина смерти, эндогенная интоксикация, синдром полиорганной недостаточности

**Objectives.** To reveal the most significant immediate causes of death at severe acute pancreatitis and determine the most important pathological changes in vital organs to develop the targeted method of protection.

**Methods.** A randomized analysis of pathoanatomical studies of deceased patients (n = 225) due to severe acute (and/or exacerbation of chronic) pancreatitis has been performed. Correlation analysis is used to determine the age and the period from the disease onset to lethal outcome.

**Results.** In the most cases the multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in severe acute pancreatitis led to the immediate death in 165 cases (73,3%). Intoxication as the second most common cause of death was revealed in 27 cases (12%). In different age groups the immediate causes of death have been differed reliably ( $\chi^2=22,8$ ;  $p=0,043$ ) without any correlation between them (Spearman's  $r = -0,017$ ;  $p=0,795$ ). Analysis of vital organ structural changes has revealed that pathologically significant lung damage was reported most commonly at severe acute pancreatitis (83,1%) in both age groups; the second most common lesion was cerebral tissue (70,2%), hereafter renal parenchyma (69,3%), myocardium (67,1%) and liver (54,2%). The reliable differences and correlation dependence of frequency of injury of cardiovascular ( $\chi^2=8,35$ ;  $p=0,004$  /  $r = 0,193$ ;  $p=0,004$ ) and hepatic ( $\chi^2=7,1$ ;  $p=0,008$  /  $r=-0,178$ ;  $p=0,009$ ) systems of different age groups have been detected.

**Conclusions.** The multiple organ dysfunction syndrome (MODS) due to endogenous intoxication in patients with severe acute pancreatitis is considered to be the main immediate cause of death (73,3%) irrespective of age and disease onset. Generalized microcirculatory disturbances being a reason of tissue hypoxia manifest rationality of compensation of energy deficit of cells and MODS prevention applying the agents providing hypoxia appeared to be independent of complex II of the respiratory chain.

*Keywords:* severe acute pancreatitis, immediate causes of death, endogenous intoxication, multiple organ dysfunction syndrome

### Введение

Актуальность проблемы острого панкреатита (ОП) обусловлена увеличением заболеваемости и высокой летальностью, связанной с ростом числа распространенных форм панкреонекроза, сопровождающихся большой частотой развития тяжелых осложнений [1, 2]. Общая летальность при остром панкреатите на протяжении последних 10 лет находится на одном уровне и варьирует в зависимости от удельного веса деструктивных форм заболевания в пределах 3-6%, а при распространенном панкреонекрозе по-прежнему достигает 20-45% [2, 3, 4].

Если летальность является одним из основных критериев оценки результатов оказания помощи при остром панкреатите, то для определения путей ее снижения, прежде всего, следовало бы детально изучить природу непосредственных причин летальных исходов. Среди различных факторов, участвующих в формировании неблагоприятных исходов, непосредственные причины смерти являются отдельной категорией. Не случайно при клинико-анатомических оценках непосредственные причины смерти ставятся в конце заключения, они считаются итоговой производной основного (и/или конкурирующего) заболевания и замыкают последовательность танатогенеза.

Задачи патологоанатомических исследований и клинической практики, хотя и достаточно сильно отличаются, однако не являются взаимопротивоположными, поскольку их обоюдная деятельность относится к области здравоохранения. Так, клиническая практика предусматривает выполнение действий, направленных на восстановление здоровья пациентов, а патологоанатомические исследования позволяют получать те новые знания, использование которых может способствовать улучшению результатов оказания медицинской помощи. Эти знания, как правило, касаются более глубокого понимания природы заболевания, механизмов его развития, включая возникновение осложнений и их последствий, вплоть до формирования непосредственных причин летальных исходов. Таким образом, выявление наиболее частых патологоанатомических изменений, приводящих к той или иной непосредственной причине смерти при каждом конкретном заболевании, включая острый панкреатит, имеет важное значение для целенаправленной разработки мер по снижению летальности.

**Цель** исследования: выявить наиболее значимые непосредственные причины смерти при тяжелом остром панкреатите и определить наиболее значимые патоморфологические изменения в жизненно важных органах для целенаправленной разработки способов их защиты.

### Материал и методы

Безвыборочным методом произведен анализ патологоанатомических исследований умерших (n=225) в связи с тяжелым острым (и/или обострением хронического) панкреатитом в различных стационарах г. Минска за период с 2010 по 2012 гг. Все умершие были разделены на возрастные группы в соответствии с классификацией ВОЗ:

- молодой и средний (зрелый) возраст (до 60 лет) – 137 (60,9%)

- пожилой возраст (60-74 года) – 54 (24%)

- старческий возраст (75-89 лет) – 32 (14,2%)

- долгожители (90 лет и старше) – 2 (0,9%)

Средний возраст умерших составил  $55,6 \pm 15,9$  лет (с широкой вариацией от 24 до 94 лет), что свидетельствует о высокой летальности среди лиц работоспособного возраста. Умерших мужчин было 142 (63,1%), женщин – 83 (36,9%), соотношение женщин и мужчин составило 1:1,71.

Летальные исходы при тяжелом остром панкреатите чаще наблюдались у лиц, которые обращались за медицинской помощью в поздние сроки от начала заболевания, что задерживало их госпитализацию и проведение лечебных мероприятий. В период до 12 часов от начала заболевания в стационар поступило всего 25 (11,1%) умерших впоследствии пациентов, большая часть (200 – 88,9%) была госпитализирована в поздние сроки от начала заболевания.

Корреляционному анализу подвергнут возраст умерших, и период от начала заболевания до наступления летального исхода. Критерием раннего неблагоприятного исхода являлась смерть, наступившая в течение первых 14 суток от момента возникновения симптомов заболевания (n=140; 62,2%). Умершие позже 14 суток от начала заболевания были отнесены к группе позднего неблагоприятного исхода (n=85; 37,8%). Данные о возрасте умерших в разные сроки от начала заболевания представлены в таблице 1.

Таблица 1  
Характеристика возраста умерших в разные периоды от начала заболевания

Возраст	Ранний летальный исход	Поздний летальный исход	Всего
До 60 лет	86 (49,1%)	51 (47,7%)	137
Старше 60 лет	54 (24,3%)	34 (34,8%)	88
Всего	140	85	

Из 225 умерших в связи с тяжелым острым панкреатитом всего оперировано 100 (44,4%), все вмешательства заканчивались оставлением дренажей. Повторные хирургические вмешательства были предприняты в 34% от общего числа оперированных, количество повторных вмешательств у одного пациента варьировало от 1 до 8. Средняя длительность ( $M \pm m$ ) заболевания к моменту первой операции составила  $7,7 \pm 6,9$  суток. По результатам анализа патологоанатомических эпикризов точный диагноз в стационаре был установлен у 213 (94,7%) пациентов.

При проведении исследований использовали компьютерную систему анализа патогистологических изображений (микроскоп Leica DM 2000 с цифровой камерой и лицензионной программой Leica Application Suite, Version 3.6.0). С помощью световой микроскопии при увеличении  $\times 100$ ,  $\times 200$ ,  $\times 400$  оценивали изменения в тканях поджелудочной железы, сердца, печени, легких, почках, селезенке и головном мозге.

Статистическая обработка полученных в исследовании результатов производилась с помощью программы Statistica 10.0 "StatSoft Inc." (USA) с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Колмогорова-Смирнова. Применялись методы описательной статистики. Данные представлены в формате «среднее значение ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $m$ )». Для сравнения двух групп по качественному бинарному признаку использовали  $\chi^2$  Пирсона. Для описания взаимосвязи двух количественных признаков использовали коэффициенты корреляции Пирсона ( $r$ ) при нормальном распределении и Спирмена ( $r_s$ ) при распределении, отличном от нормального. Критическое значение уровня значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 5% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

В группе с ранним летальным исходом средний возраст умерших ( $55,2 \pm 16,5$  лет) достоверно не отличался от такового ( $56,3 \pm 14,8$  лет) в группе с поздним летальным исходом

( $T$ -тест=0,545;  $p=0,59$ ). Сравнение обеих групп по половому составу также не выявило существенной разницы ( $\chi^2=0,01$   $p=0,922$ ). В ходе корреляционного анализа не обнаружено взаимосвязи между периодом от начала заболевания до летального исхода и возрастом умерших (Spearman  $r=0,014$ ;  $p=0,842$ ), а также их полом (Spearman  $r=0,012$ ;  $p=0,855$ ).

В абсолютном большинстве случаев сопутствующие заболевания отягощали течение острого панкреатита и оказывали влияние на его исход, только у 13 (5,8%) умерших пациентов не выявлено сопутствующей патологии. Сопутствующие заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдались наиболее часто (110 умерших – 48,9% наблюдений), ими являлись ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, гипертоническая и цереброваскулярная болезнь. Алкогольная болезнь выявлена у 32 умерших – 14,2%, хронические неспецифические заболевания легких наблюдались в 12 случаях (5,3%), заболевания желудочно-кишечного тракта – острые и хронические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки – зарегистрированы в 3 (1,3%) наблюдениях. Заболевания печени были выявлены в 16% случаев – 36 умерших (жировой гепатоз, хронический гепатит, цирроз печени), желчекаменная болезнь установлена у 48 (21,3%) умерших. Патология со стороны почек (мочекаменная болезнь, пиелонефрит, гломерулонефрит) наблюдалась в 4 (1,8%) случаях, сахарный диабет – в 6 (2,7%). Ожирением 2-3 степени страдали 15 (6,7%) умерших. Сочетание сопутствующих заболеваний со стороны различных систем организма наблюдалось менее чем в 1/3 умерших ( $n=60$ , 26,7%). При этом по два сопутствующих заболевания выявлено у 44 умерших, три – у 10, четыре – у 6. Таким образом, неблагоприятные исходы при тяжелом остром панкреатите больше зависели от степени компенсации и физиологической значимости системы, со стороны которой имела сопутствующая патология, чем от их количественного сочетания.

Характеристика основных сопутствующих заболеваний у умерших разных возрастных групп в связи с тяжелым острым панкреатитом представлена в таблице 2.

При анализе данных, приведенных в таблице 2, обращает на себя внимание тот факт, что при неблагоприятных исходах, связанных с тяжелым острым панкреатитом, в возрасте старше 60 лет преобладала сопутствующая патология со стороны сердца и сосудов (68 – 71,6% наблюдений), в то время как в возрасте до 60 лет она встречалась в 2 раза реже (41 –

**Характеристика основных сопутствующих заболеваний в разных возрастных группах умерших в связи с тяжелым острым панкреатитом**

Сопутствующее заболевание	Возраст	
	До 60 лет (n=137)	Старше 60 лет (n=88)
Цирроз печени	20 (14,6%)	7 (8,0%)
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	19 (13,9%)	20 (22,7%)
Гепатит, жировой гепатоз	8 (5,8%)	1 (1,1%)
Артериальная гипертензия (АГ)	2 (1,5%)	–
Инфаркт миокарда	–	3 (3,4%)
Хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ)	–	2 (2,3%)
ИБС+ желчнокаменная болезнь	14 (10,2%)	26 (29,5%)
ИБС+АГ+ХНЗЛ	3 (2,2%)	7 (8,0%)
ИБС+АГ+СД+ожирение	2 (1,5%)	4 (4,6%)
ИБС+ожирение	1 (0,73%)	3 (3,4%)
Нет сопутствующих заболеваний	13 (9,5%)	–

29,9% наблюдений). Напротив, заболевания печени, в качестве сопутствующей патологии, наблюдались чаще у умерших моложе 60 лет, чем в старшей группе (20,4% и 9,1% соответственно). Таким образом, характер сопутствующей патологии достоверно отличался в разных возрастных группах ( $\chi^2=87,8$ ;  $p<0,001$ ), и между этими признаками выявлена корреляционная зависимость (Spearman  $r=0,308$ ;  $p=0,027$ ). Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что при тяжелом остром панкреатите сопутствующая патология со стороны сердца и сосудов у пациентов старше 60 лет является неблагоприятным фактором, который следует учитывать при прогнозировании исхода основного заболевания.

Общие сведения о непосредственных причинах смерти в связи с тяжелым острым панкреатитом, как итоговых производных основного и сопутствующих заболеваний, представлены в таблице 3.

Как следует из данных, представленных в таблице 3, синдром полиорганной недостаточности (СПОН) при тяжелом остром панкреатите в большинстве наблюдений (165 умерших – 73,3%) явился непосредственной причиной смерти. При этом недостаточность трех и более органов была выявлена в 53,3% случаев, двух – в 20%. Интоксикация, как вторая по частоте непосредственная причина летального исхода отмечена у 27 умерших (12%), реже непосредственной причиной смерти были проявления шока (1,8%) и ДВС – синдрома (1,8%).

Аналізу подвергнуты непосредственные причины смерти и период от начала заболевания до наступления летального исхода. Сравнительный анализ непосредственных причин смерти в связи с тяжелым острым панкреатитом в разные периоды от начала заболевания представлены в таблице 4.

**Характеристика непосредственных причины смерти в связи с тяжелым острым панкреатитом**

Непосредственная причина смерти	Число умерших	Частота (%)
Полиорганная недостаточность (недостаточность 3 и более органов)	120	53,3
Интоксикация	27	12,0
Легочно-сердечная недостаточность	24	10,7
Печеночно-почечная недостаточность	16	7,1
Постгеморрагическая анемия	8	3,6
Ферментативный перитонит	6	2,7
Отек легких и отек мозга	5	2,2
ДВС	4	1,8
Шок	4	1,8
Острый коронарный синдром	3	1,3
Инфаркт головного мозга	3	1,3
Септикопиемия	3	1,3
ТЭЛА	1	0,4
Дистрофия паренхиматозных органов	1	0,4
Итого	225	100

Таблица 4

**Сравнительный анализ непосредственных причин смерти  
в связи с тяжелым острым панкреатитом в разные периоды от начала заболевания**

Непосредственная причина смерти	Число умерших	
	До 14 суток от начала ОП, абс.(%)	После 14 суток от начала ОП абс.(%)
Полиорганная недостаточность (недостаточность 3 и более органов)	69 (49,3)	51 (60)
Интоксикация	21 (15)	6 (7,1)
Легочно-сердечная недостаточность	14 (10)	10 (11,8)
Печеночно-почечная недостаточность	13 (9,3)	3 (3,5)
Постгеморрагическая анемия	4 (2,9)	4 (4,7)
Ферментативный перитонит	4 (2,9)	2 (2,4)
Отек легких и отек мозга	4 (2,9)	1 (1,2)
Шок	4 (2,9)	—
ДВС	2 (1,4)	2 (2,4)
Острый коронарный синдром	2 (1,4)	1 (1,2)
Инфаркт головного мозга	2 (1,4)	1 (1,2)
ТЭЛА	1 (0,7)	—
Септикопиемия	—	3 (3,5)
Дистрофия паренхиматозных органов	—	1 (1,2)
Итого	140	85

Не выявлено достоверных различий в непосредственных причинах смерти у умерших с разным периодом от начала заболевания до летального исхода ( $\chi^2=17,7$ ;  $p=0,169$ ), не обнаружено и корреляционной зависимости между этими признаками (Spearman  $r=-0,015$ ;  $p=0,821$ ).

При статистическом анализе достоверных различий ( $\chi^2=16,1$ ;  $p=0,245$ ) и корреляционной зависимости между непосредственными причинами смерти и фактом оперативного вмешательства также не выявлено (Spearman  $r=-0,077$   $p=0,248$ ).

Проведен сравнительный анализ непосредственных причин смерти в разных возрастных группах. Данные о них представлены в таблице 5. Установлено, что в разных возрастных группах непосредственные причины смерти в связи с тяжелым острым панкреатитом достоверно отличались ( $\chi^2=22,8$ ;  $p=0,043$ ), однако корреляционной зависимости между ними выявлено не было (Spearman  $r=-0,017$ ;  $p=0,795$ ).

Согласно данным таблицы 5, синдром недостаточности функции различных органов и систем наиболее часто являлся непосредствен-

Таблица 5

**Сравнительный анализ непосредственных причин смерти в связи  
с тяжелым острым панкреатитом в разных возрастных группах**

Непосредственная причина смерти	Возраст умерших	
	До 60 лет, абс. (%)	Старше 60 лет, абс.(%)
Полиорганная недостаточность (недостаточность 3 и более органов)	75 (54,7)	45 (51,1)
Интоксикация	12 (8,8)	15 (17,1)
Легочно-сердечная недостаточность	14 (10,2)	10 (11,4)
Печеночно-почечная недостаточность	13 (9,5)	3 (3,4)
Постгеморрагическая анемия	7 (5,1)	1 (1,1)
Ферментативный перитонит	1 (0,7)	5 (5,7)
Отек легких и отек мозга	3 (2,2)	2 (2,3)
ДВС	3 (2,2)	1 (1,1)
Шок	3 (2,2)	1 (1,1)
Острый коронарный синдром	—	3(3,4)
Инфаркт головного мозга	2 (1,5)	1 (1,1)
Септикопиемия	3 (2,2)	—
ТЭЛА	—	1 (1,1)
Дистрофия паренхиматозных органов	1 (0,7)	—
Итого	137	88

**Поражение жизненно важных органов в разных возрастных группах умерших в связи с тяжелым острым панкреатитом**

Система (орган)	Наличие изменений	Возраст умерших (годы)		Всего
		До 60 (n=137) абс.(%)	Старше 60 (n=88) абс.(%)	
Дыхательная (легкие)	да	117 (85,4)	70 (79,5)	187
	нет	20	18	38
Достоверность различий/корреляция		$\chi^2=1,3$ ; $p=0,253$ / $r = -0,076$ ; $p=0,255$		
ЦНС (головной мозг)	да	98 (71,5)	60 (68,2)	158
	нет	39	28	67
Достоверность различий/корреляция		$\chi^2=0,288$ ; $p=0,592$ / $r = -0,036$ ; $p=0,594$		
Выделительная (почки)	да	96 (70,1)	60 (68,2)	156
	нет	41	28	69
Достоверность различий/корреляция		$\chi^2=0,09$ ; $p=0,764$ / $r = -0,02$ ; $p=0,769$		
Сердечно-сосудистая (сердце)	да	82 (59,8)	69 (78,4)	151
	нет	55	19	74
Достоверность различий/корреляция		$\chi^2=8,35$ ; $p=0,004$ / $r = 0,193$ ; $p=0,004$		
Печеночная (печень)	да	84 (61,3)	38 (43,2)	122
	нет	53	50	103
Достоверность различий/корреляция		$\chi^2=7,1$ ; $p=0,008$ / $r = -0,178$ ; $p=0,009$		

ной причиной летального исхода в обеих возрастных группах (76,6% и 68,2%). Однако от интоксикации и ферментативного перитонита чаще умирали пациенты в возрасте старше 60 лет, что в общей структуре непосредственных причин смерти составило 17,1% и 5,7% соответственно (по сравнению 8,8% и 0,7% в группе до 60 лет).

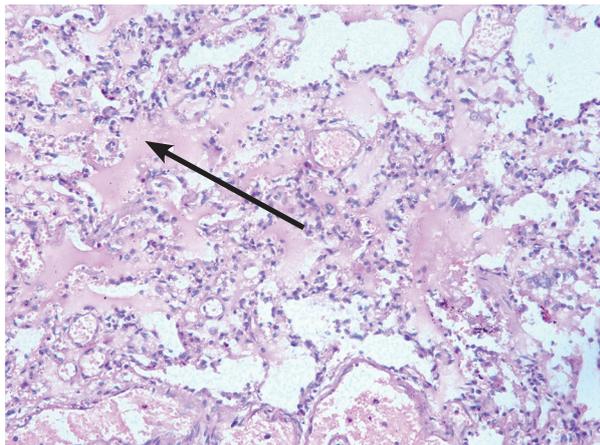
В сравнительном аспекте изучена частота патоморфологических структурных поражений жизненно важных органов в разных возрастных группах (таблица 6).

При анализе полученных данных установлено, что у умерших обеих возрастных групп патоморфологически значимые поражения легких при тяжелом остром панкреатите наблюдались наиболее часто (83,1% случаев), вторым по частоте поражения являлась ткань головного мозга (70,2%), затем почечная паренхима (69,3%), миокард (67,1%) и печень (54,2%). Выявлены достоверные различия и корреляционная зависимость частоты поражения сердечно-сосудистой ( $\chi^2=8,35$ ;  $p=0,004$ ;  $r=0,193$ ;  $p=0,004$ ) и печеночной ( $\chi^2=7,1$ ;  $p=0,008$ ;  $r=-0,178$ ;  $p=0,009$ ) систем у умерших разных возрастных групп. Так, у умерших старшей возрастной группы поражение сердечно-сосудистой системы наблюдалась достоверно ( $p<0,05$ ) чаще, чем в группе умерших до 60 лет (78,4% и 59,8% соответственно). Эти сведения согласуются с данными о том, что в группе умерших старше 60 лет сопутствующая патология со стороны сердца и сосудов была

зарегистрирована в 71,6% наблюдений, а в группе до 60 лет в 29,9%. Последнее подчеркивает справедливость положения о том, что при тяжелом остром панкреатите сопутствующую патологию со стороны сердца и сосудов у больных старше 60 лет следует считать явным и независимым фактором риска неблагоприятного исхода. Поражение печени достоверно ( $p<0,05$ ) превалировало в группе умерших до 60 лет (61,3%), по сравнению с наблюдениями в группе умерших старше 60 лет (43,2%). Как уже было отмечено, сопутствующая патология в виде заболеваний печени чаще встречалась в группе умерших моложе 60 лет, чем в более старшей возрастной группе (19,6% и 9,1%, соответственно). На наш взгляд, на более частое поражение печеночной ткани в группе умерших до 60 лет повлияло злоупотребление алкоголем и его суррогатов, которое в этой группе в 63,5% случаев явилось причиной развития острого панкреатита.

Достоверных различий ( $p>0,5$ ) и корреляционной зависимости между частотой поражения жизненно важных органов и сроками от начала заболевания до летального исхода выявлено не было.

Представляют интерес с научной и практической точек зрения результаты патогистологических исследований различных органов при летальных исходах, связанных с тяжелым острым панкреатитом. Анализ показал, что наиболее значимый вклад в структуру полиорганной недостаточности, как самой частой



**Рис. 1.** Микрофотография. Патоморфологические изменения в легких умершего пациента, 45 лет. Расширение альвеол, в просвете которых содержится отечная жидкость (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 200$ .

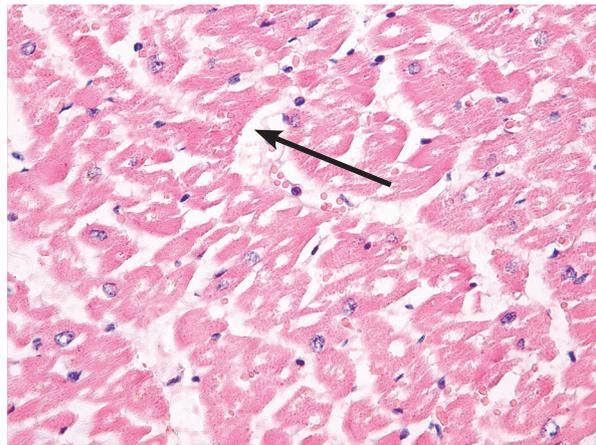
непосредственной причины смерти, внесла дыхательная дисфункция (83,1% – 187 умерших). Мы обратили внимание, что среди различных микроскопических изменений в легких массивный отек развивался в 37,3% случаев (рис. 1).

Полнокровие межальвеолярных перегородок выявлено в 14,7% наблюдений. Легочные осложнения в поздние фазы заболевания характеризовались вовлечением в процесс трахеобронхиального дерева. Бронхопневмония отмечена у 55 умерших (24,5%). Как проявление тромбеморрагических осложнений острого деструктивного панкреатита у 5 умерших выявлена картина инфаркта легкого.

Патогистологические исследования сердца выявили резко выраженные расстройства микроциркуляции, дистрофические изменения в кардиомиоцитах, которые впоследствии сменялись деструктивно-некробиотическими контрактурными повреждениями с потерей поперечной исчерченности и фрагментацией миофибрилл. У 113 умерших (50,2%) при гистологическом исследовании обнаружен интерстициальный отек миокарда (рис. 2).

Острый инфаркт миокарда выявлен у 6 умерших. Все они были старше 60 лет и страдали ишемической болезнью сердца. У 7 умерших, смерть которых наступила позже двух недель от начала заболевания, обнаружены септические осложнения – в 6 случаях эмболический гнойный миокардит, в 1 наблюдении гнойный тромбоваскулит.

При анализе гистологических изменений в печени четко прослеживались как воспалительно-инфильтративные (полнокровие, отек межклеточной ткани, пространств Диссе, лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных

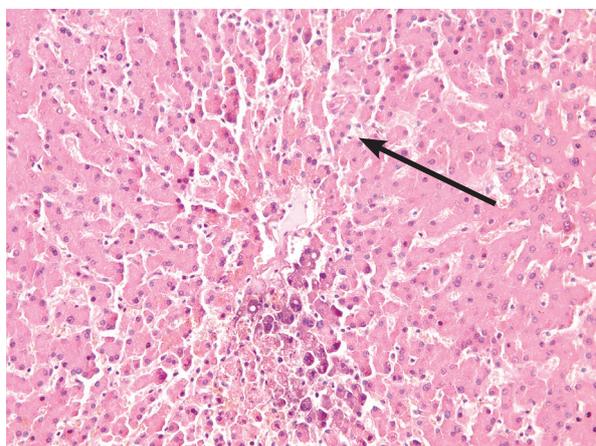


**Рис. 2.** Микрофотография. Патоморфологические изменения в миокарде умершего пациента, 36 лет. Расширение стромы миокарда за счет скопления отечной жидкости (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 200$ .

трактов, жировая дистрофия гепатоцитов), так и дегенеративно-дистрофические и некротические процессы (цирроз, некроз портальных треугольников, очаговый и центролобулярные некрозы, явления аутолиза). Причем последние свидетельствовали о наличии острой печеночной недостаточности. В 24% наблюдений (54 случая) при микроскопическом исследовании печени отмечалось резко выраженное полнокровие центральных вен, стенки их были разрыхлены, а стенки артериол имели явления плазматического пропитывания, наблюдался периваскулярный отек (рис. 3).

По мере нарастания циркуляторных нарушений отмечались прогрессивно увеличивающиеся дистрофические изменения не только в структурах гемокруляторного русла, но и в гепатоцитах. Жировая дистрофия печени от-

**Рис. 3.** Микрофотография. Патоморфологические изменения в печени умершего пациента, 71 год. Отек перисинусоидального пространства (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 200$ .



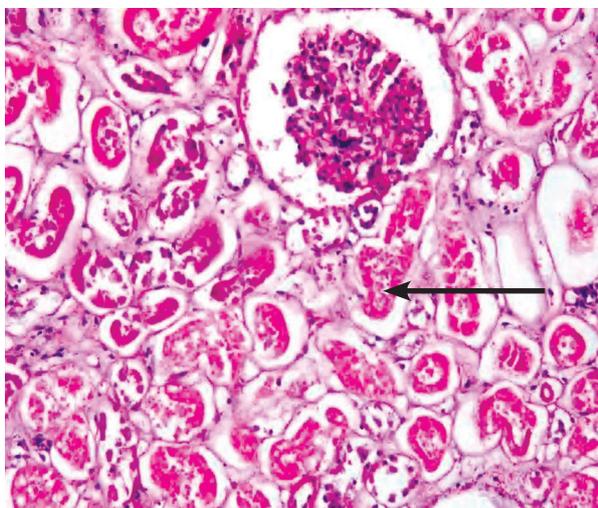


**Рис. 4. Микрофотография. Патоморфологические изменения в печени умершего пациента, 55 лет. Тельца Маллори (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 400$ .**

мечена у 85 умерших (37,8%), зернистая — у 15 (6,7% наблюдений). В 15,6% случаев на аутопсии имел место некроз гепатоцитов (очаговый и центрлобулярный), что характерно для фазы необратимой печеночной недостаточности. Цирроз печени встретился в 11,6% наблюдений, тельца Маллори выявлены в 18 случаях — 8% (рис. 4).

Поражение почек при тяжелом остром панкреатите на ранней стадии заболевания, как правило, напрямую связано с массивной эндогенной интоксикацией. При этом почки быстро вовлекаются в патологический процесс и не справляются со своей функцией, что, в свою очередь, приводит к прогрессированию эндотоксикоза. Достоверным морфологическим признаком острой почечной недостаточности в наших исследованиях являлся канальцевый некроз (рис. 5).

**Рис. 5. Микрофотография. Патоморфологические изменения в почках умершего пациента, 51 год. Некротический нефроз (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 400$ .**



Некроз ишемического и нефротоксического генеза выявлен у 116 умерших — 51,6%, при этом тотальный некротический нефроз развился в 27,6% наблюдениях. Полный аутолиз почек выявлен в 6,7% наблюдений — 15 умерших. Дистрофия эпителия извитых канальцев отмечена у 38 умерших (16,9%) и у 4 умерших обнаружены септические осложнения, из них в 2 случаях гнойный пиелонефрит, а еще в 2 — гнойный тромбоваскулит и абсцессы почек.

При гистологическом исследовании в корковом слое надпочечников обнаруживались выраженная дистрофия, полнокровие, стазы в микроциркуляторном русле. В мозговом слое эти изменения были менее выражены. У 34 умерших (15,1%) в надпочечниках наблюдались аутолитические изменения, а гнойно-некротические процессы отмечены у 7 умерших.

Поджелудочная железа представляет собой естественный источник цитокинов, определенный уровень которых необходим для нормального функционирования иммунной системы человека. Анализ гистологических исследований умерших показал, что патоморфологические изменения в селезенке были характерны для различных фаз патологического процесса — от фазы гипериммунного ответа (гиперплазия, полнокровие, миелоз) к фазе иммунодепрессии с редукцией лимфоидных фолликулов и склерозом красной пульпы. Полнокровие и миелоз пульпы были выявлены у 72 (32%) и 27 (12%) умерших соответственно. В 38,2% наблюдений (86 умерших) отмечалась редукция фолликулов селезенки, у 51 (27,1% случаев) — склероз и гиалиноз артерий пульпы селезенки, т.е. морфологическая картина, соответствующая иммунодепрессивному состоянию (рис. 6).

По данным некоторых авторов, одним из признаков, косвенно указывающих на массивную панкреатогенную токсемию и прогрессирование панкреонекроза, является расстройство со стороны центральной нервной системы с развитием делириозного синдрома [5, 6]. Поражение ЦНС, как правило, носит генерализованный характер в связи с нарушением кровотока и метаболизма в головном мозге. В наших исследованиях во всех отделах головного мозга микроскопическая картина характеризовалась различными патоморфологическими изменениями. Отек головного мозга был выявлен в 78,7% случаев — 177 умерших (рис. 7).

Полнокровие капилляров, эритростазы, плазморрагии и диапедезные кровоизлияния

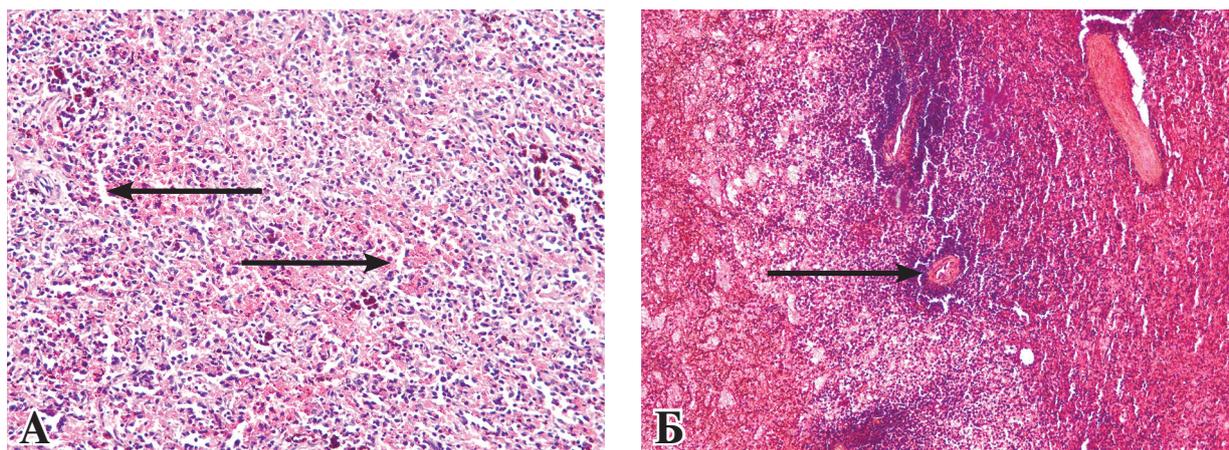


Рис. 6. Микрофотография. Патоморфологические изменения в селезенке умершего пациента, 40 лет. А – полнокровие и гемосидероз синусов селезенки (стрелки), Б – редукция фолликулов селезенки (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. А –  $\times 200$ ; Б –  $\times 100$ .

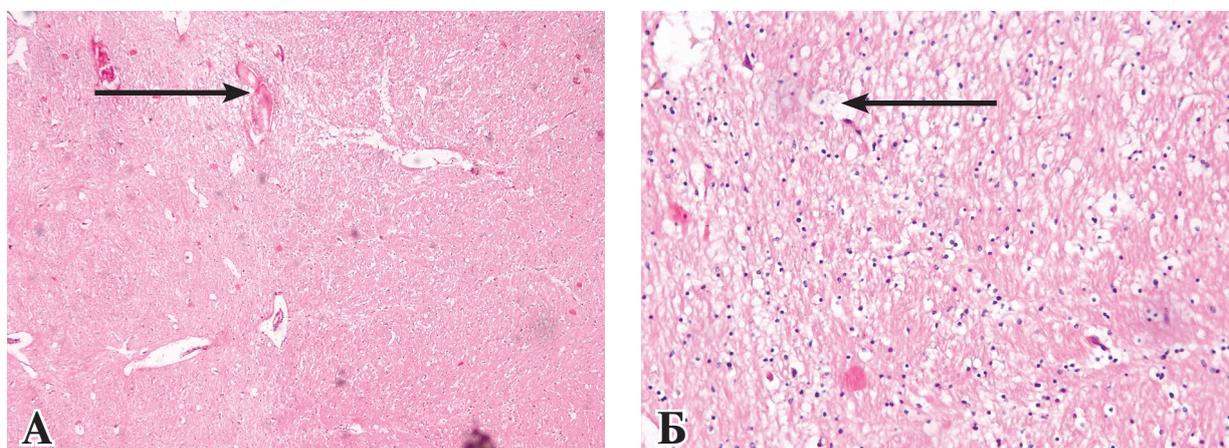
отмечены у 59 умерших (26,2%), при этом citoархитектоника коры нарушалась мало. Только у 9 умерших клетки всех слоев коры были в состоянии резкого набухания, хроматолиза, ишемии и некроза. В 2 случаях у умерших в фазе септических осложнений был обнаружен абсцесс коры головного мозга, а у 1 – лептоменингоэнцефалит. У 6 умерших, страдавших гипертонической болезнью и атеросклерозом артерий головного мозга выявлен инсульт. Наличие клеток-теней отмечено у 7,6% (17) умерших, а явления энцефаломалиции и энцефалолизиса зарегистрированы в 14,7% наблюдений – 33 умерших.

### Обсуждение

Согласно полученным данным, тяжелый острый панкреатит у умерших не ограничивался отдельным поражением поджелудочной железы, а характеризовался вовлечением в про-

цесс и поражением жизненно важных органов и систем. Основные системные осложнения были представлены нарушениями структуры легких, головного мозга, сердца, печени и почек, что главным образом и являлось непосредственной причиной летальных исходов при данном заболевании. Несмотря на то, что общепринятой клинической классификации полиорганной недостаточности в настоящее время нет, в СПОН принято включать: острую сердечно-сосудистую недостаточность, острую легочную недостаточность, острую недостаточность печени, острую недостаточность почек, недостаточность системы крови и недостаточность центральной нервной системы [7]. Полученные нами патоморфологические сведения согласуются с клиническими данными некоторых авторов, в соответствии с которыми летальность при панкреатогенной СПОН крайне высока и зависит от количества органов, вовлеченных в патологический процесс. При

Рис. 7. Микрофотография. Патоморфологические изменения в головном мозге умершего пациента, 71 год. А – периваскулярный и губчатый отек (стрелка), Б – перицеллюлярный отек (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. А –  $\times 50$ ; Б –  $\times 200$ .



недостаточности функции одного органа, длительностью более суток, летальность достигает до 35%, при недостаточности двух органов — 55%, трех и более органов — летальность к четвертому дню возрастает до 85% [8, 9, 10]. С патогенетической точки зрения СПОН обусловлен тяжелой эндогенной интоксикацией, связанной с цитокинемией, накоплением промежуточных и конечных продуктов протеолиза, окислительной модификации белков, а также токсических метаболитов перекисного окисления липидов и гиперферментемией. Эти токсические субстраты способны оказывать прямое повреждающее действие на клеточные мембраны, разрушая клетки и ткани различных органов.

Следует подчеркнуть, что эндогенную интоксикацию в настоящее время независимо от того, чем она вызвана, понимают слишком широко и не конкретно, что придает понятию «эндогенная интоксикация» некоторую неопределенность. Применительно к органам этот термин звучит как «токсическое поражение миокарда», «токсическое поражение печени и/или почек», однако трудно согласиться с универсальностью метаболических процессов в тканях этих органов при эндогенной интоксикации, вызванной различными заболеваниями. С клинической позиции такое определение не имеет большого смысла, так как не раскрывает глубинной сути происходящих в организме патологических изменений и не расширяет возможностей более эффективного лечения пациентов.

Сегодня принято считать, что панкреатогенная интоксикация по циркулирующему в крови комплексу токсических субстратов существенно отличается от эндогенной интоксикации при других патологических состояниях. Существует также мнение о том, что кроме интоксикационных расстройств функций органов и необратимых расстройств метаболизма, связанных с гипоксией не существует других глобальных механизмов, определяющих танатогенез [11].

Согласно патологоанатомических данных эндогенная интоксикация в 2 раза чаще являлась непосредственной причиной летальных исходов у умерших в возрасте старше 60 лет, по сравнению с возрастной группой до 60 лет (17,1% и 8,8% соответственно). Такое соотношение интоксикации в качестве непосредственной причины смерти в исследуемых группах, по-видимому, связано с возрастными особенностями организма и со снижением у них компенсаторных возможностей жизненно важных органов и систем. Известно, что уже

с первых суток тяжелого острого панкреатита развивается выраженная эндогенная интоксикация, обусловленная освобождением пула провоспалительных цитокинов и активацией процессов свободнорадикального окисления, которая изменяет проницаемость клеточных мембран и приводит к нарушению функционирования клеток различных органов. Есть основания полагать, что у лиц пожилого возраста не успевают развиться структурные изменения со стороны различных органов, лежащих в основе полиорганной недостаточности, и такие пациенты умирали в ранние сроки непосредственно от эндогенной интоксикации, которая резко угнетала процессы жизнедеятельности на уровне внутриклеточного метаболизма.

По полученным нами данным непосредственной причиной летальных исходов при тяжелом остром панкреатите, независимо от возраста умерших, наиболее часто является СПОН, вызванный панкреатогенной интоксикацией, и все же возникает вопрос — может ли исключительно только интоксикация, особенно на ранних стадиях, обусловить такой механизм танатогенеза?

Согласно результатам патогистологических исследований сердца в миокарде умерших выявлены резко выраженные расстройства микроциркуляции, которые сопровождались деструктивно-некробиотическими повреждениями миофибрилл (рис. 2). При микроскопическом исследовании легких в 52,1% наблюдений установлен массивный отек и полнокровие межальвеолярных перегородок (рис. 1), отек головного мозга и нарушения микроциркуляции, стазы выявлены в 78,7% и 26,2% случаев соответственно. Эти данные аргументированно свидетельствуют о том, что неблагоприятные исходы при тяжелом остром панкреатите тесно связаны с периферическими вазомоторными нарушениями, нарушениями сосудистой проницаемости, реологических свойств крови, с периферическим сладж-синдромом, что, в конечном счете, блокирует микроциркуляцию. Генерализованные расстройства микроциркуляции являются причиной местной тканевой гипоксии, которая в свою очередь ведет к накоплению высокотоксичных продуктов неполного окисления [12]. Важная роль тканевой гипоксии в развитии острого панкреатита подтверждена также клиническими и экспериментальными исследованиями с помощью прижизненной прямой оксиметрии [13]. J. Peter и D. Van Slyke еще в 1932 году описали тканевую (гистотоксическую) гипоксию, которая считалась результатом токсического разобщения клеточного метаболизма из-

за блокады ряда ферментов дыхательной цепи. В таких случаях недостаточное обеспечение тканей кислородом связано с невозможностью утилизации его в клеточном метаболическом цикле, вследствие ингибирования I комплекса дыхательной цепи митохондрий, который более 90% кислорода использует для синтеза АТФ [14]. Возникающий вследствие гипоксии энергетический дефицит клеток различных органов логично расценивать как еще один и, возможно, главный механизм формирования СПОН при тяжелом остром панкреатите. Этот новый аргумент, объясняющий высокую частоту развития СПОН в качестве непосредственной причины смерти при данной патологии, может стать ключевым, поскольку он раскрывает направление поиска рациональной формы компенсации (и/или предотвращения) критического состояния. Достаточно вспомнить, что в подобных условиях биоэнергетика клетки поддерживается, независимо от гипоксии II-м комплексом дыхательной цепи (сукцинат: хинон-оксиредуктаза) на внутренней мембране митохондрий. Процесс превращения янтарной в фумаровую кислоту становится основным источником электронов для формирования разности трансмембранного потенциала и последующего синтеза АТФ [14, 15]. Это обосновывает смысл и полезность включения энерготропных субстратных средств в решение сложных задач по устранению клеточного энергодифицита и предупреждению СПОН.

### Выводы

1. В абсолютном большинстве случаев (88,9%) неблагоприятные исходы при тяжелом остром панкреатите наступали у лиц, госпитализированных позже 12 часов от начала заболевания.

2. Сопутствующие заболевания почти всегда (94,2 %) отягощали течение острого панкреатита и оказывали влияние на неблагоприятный исход. Характер сопутствующей патологии достоверно отличался в возрастных группах до и после 60 лет, причем у умерших в возрасте до 60 лет заболевания печени встречались в 2 раза чаще, и между этими признаками выявлена корреляционная взаимосвязь.

3. Синдром полиорганной недостаточности вследствие эндогенной интоксикации при тяжелом остром панкреатите является основной непосредственной причиной смерти (73,3%) независимо от возраста и срока от начала заболевания до летального исхода.

4. Патоморфологические значимые пора-

жения легких (83,1% случаев), головного мозга (70,2%) и миокарда (67,1%) при летальных исходах, связанных с тяжелым острым панкреатитом указывают на органы — «ворота смерти», и обосновывают особую целесообразность их защиты и повышения компенсаторных возможностей.

5. Генерализованные расстройства микроциркуляции, являющиеся причиной тканевой гипоксии, раскрывают смысл и рациональность компенсации энергодифицита клеток и предупреждения СПОН путем применения средств, обеспечивающих независимый от гипоксии II-й комплекс дыхательной цепи.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Yadav D. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer / D. Yadav, A. B. Lowenfels // *Gastroenterology*. — 2013 Jun. — Vol. 144, N 6. — P. 1252–61.
2. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis // *Pancreatology*. — 2013 Jul-Aug. — Vol. 13, N 4. — Suppl. 2. — P. e1–15.
3. Prognostic markers in acute pancreatitis / I. P. Gomatos [et al.] // *Expert Rev Mol Diagn.* — 2014 Apr. — Vol. 14, N 3. — P. 333–46.
4. Ellis M. P. Acute pancreatitis and the influence of socioeconomic deprivation / M. P. Ellis, J. J. French, R. M. Charnley // *Br J Surg.* — 2009 Jan. — Vol. 96, N 1. — P. 74–80.
5. Яицкий Н. А. Острый панкреатит / Н. А. Яицкий, В. М. Седов, Р. А. Сопия. — М. : МЕДпресс-информ, 2003. — 224 с.
6. Young S. P. Severe Acute Pancreatitis / S. P. Young, J. P. Thompson // *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* — 2008. — Vol. 8, N 4. — P. 125–28.
7. Сепсис и полиорганная недостаточность / В.Ф. Саенко [и др.]. — Кривой Рог : Минерал, 2005. — 466 с.
8. Correlates of organ failure in severe acute pancreatitis / J. D. Wig [et al.] // *JOP.* — 2009 May 18. — Vol. 10, N 3. — P. 271–75.
9. Nordback J. Prospective evaluation of a treatment in patients with severe acute necrotizing pancreatitis / J. Nordback, H. Paajanen, J. Sand // *Eur J Surg.* — 1997 May. — Vol. 163, N 5. — P. 357–64.
10. Incidence of individual organ dysfunction in fatal acute pancreatitis: analysis of 1024 death records / D. J. Mole [et al.] // *HPB (Oxford)*. — 2009 Mar. — Vol. 11, N 2. — P. 166–70.
11. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний / Г. А. Рябов. — М. : Медицина, 1988. — 288 с.
12. Патологическая физиология : учебник / Н. Н. Зайко [и др.] ; под ред. Н. Н. Зайко, Ю. В. Быца. — М. : МЕДпресс-информ, 2006. — 635 с.
13. Возможности применения прямой оксиметрии для оценки состояния поджелудочной железы при остром панкреатите в эксперименте / С. А. Жидков [и др.] // *Новости хирургии.* — 2010. — Т. 18, № 3. — С. 9–16.
14. Афанасьев В. В. Клиническая фармакология

реамберина / В. В. Афанасьев. — СПб., 2005. — 44 с.  
15. Косинец В. А. Влияние препарата «Реамберин», содержащего янтарную кислоту, на функциональную активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните / В. А. Косинец // Новости хирургии. — 2007. — Т. 154, № 4. — С. 8–15.

**Адрес для корреспонденции**

220116, Республика Беларусь,  
г. Минск, пр. Дзержинского д. 83,  
УО «Белорусский государственный  
медицинский университет»,  
1-я кафедра хирургических болезней,  
тел. моб.: +375 29 128-07-83,  
e-mail: kudelichsurg@gmail.com,  
Куделич Олег Аркадьевич

**Сведения об авторах**

Куделич О.А., аспирант 1-й кафедры хирургических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет».  
Кондратенко Г.Г., д.м.н., профессор, заведующий 1-й кафедрой хирургических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Юдина О. А., к.м.н., заведующая отделением общей патологии УЗ «Минское городское клиническое патологоанатомическое бюро».  
Мотолянец П.М., врач-патологоанатом ГУ «Республиканский клинический медицинский центр управления делами Президента РБ».

*Поступила 29.04.2014 г.*

---

---

**ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!**

**10-12 сентября 2014 года в г. Пермь состоится  
XXI КОНГРЕСС АССОЦИАЦИИ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНЫХ  
ХИРУРГОВ СТРАН СНГ**

**НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА:**

1. Новое в хирургической гепатологии и панкреатологии.
2. Абсцессы печени.
3. «Свежие» повреждения желчных протоков.
4. Панкреатэктомия.
5. Секция молодых ученых (в возрасте до 35 лет): «Проблемы диагностики и хирургического лечения заболеваний печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы».

Дополнительная информация на сайтах: [www.heptoassociation.ru](http://www.heptoassociation.ru); [www.pdma.ru](http://www.pdma.ru).