

Влияние разных способов доставки комплекса панкреопротекторов на выраженность системной воспалительной реакции и органной дисфункции при остром некротизирующем панкреатите

Белорусский государственный медицинский университет.

Мы сравнили влияние трех разных способов доставки панкреопротекторов на выраженность системного воспалительного ответа и прирост органной дисфункции у больных тяжелым острым панкреатитом. Наилучшие результаты были достигнуты при регионарной инфузии в верхнебрыжеечную артерию комплекса препаратов антибактериального, антицитокинового, антифосфолипазного, антиоксидантного и антикоагулянтного действия. Выраженность системного воспалительного ответа и полиорганной дисфункции зависят от барьерной функции кишечника в ранней стадии острого панкреатита.

Ключевые слова: острый панкреатит, полиорганная дисфункция, бактериальная транслокация.

A.J.Scherba, A.M.Fedoruk, S.I.Tretyak.

System inflammatory response syndrome and multiorgan failure dependence on route of complex pharmacological treatment in acute necrotizing pancreatitis.

Three different way`s of infusion of antibiotics, antiPLAI drug, antioxidants, anticytokines and anticoagulants for acute pancreatitis were compared in concern of SIRS and MOF development.

Best results were obtained in continuous regional infusion group via superior mesenteric artery.

Strength of SIRS and MOF depend on gut barrier function early in the course of acute pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis, multiorgan failure, bacterial translocation.

Тяжелый острый некротизирующий панкреатит (ОНП) на протяжении десятилетий остается важной общемедицинской проблемой, в основе которой лежит высокий показатель летальности, составляющий по разным данным 20%-80% [7]. Известно, что выраженность полиорганной недостаточности прямо пропорционально влияет на риск летального исхода. Именно функциональная несостоятельность жизненно важных органов и систем является непосредственной причиной летального исхода при тяжелом ОНП. В основе повреждения морфо-функциональной структуры систем жизнеобеспечения лежит действие многочисленных факторов воспаления и эндотоксинов, проникающих из зоны деструкции и брюшной полости в системную циркуляцию, и вызывающих системную воспалительную реакцию [13]. Именно поэтому, внимание исследователей давно обращено на раннее, наряду с цитокинами, появление в плазме крови больных ОНП эндотоксина кишечного происхождения, уровень концентрации которого значительно коррелирует с частотой летального исхода [6,11,1]. Эти данные подтверждают современную концепцию недостаточности барьерной функции кишечника на ранних стадиях ОНП, в основе которой лежит как транслокация липополисахарида клеточной стенки грамотрицательных бактерий, так и самих бактерий [2].

Целью нашего исследования явилось определение влияния трех различных способов лечения тяжелого острого панкреатита на выраженность системной воспалительной реакции, возникновение органной дисфункции в период нахождения пациентов в отделении интенсивной терапии и реанимации и выявление связи выраженности органной дисфункции с исходом заболевания.

Материалы и методы.

В исследование включена выборка 133 больных ОНП (мужчин - 87, женщин - 46, средний возраст $44,7 \pm 1,22$) с баллом тяжести 3 и более по Ranson, которые проходили лечение в ОИТР 9 ГКБ г.Минска в период с 2000 по ноябрь 2004 г.г.. В лечении всех больных были использованы панкреопротекторные комплексы, включающие препараты антибактериального, антицитокинового, антифосфолипазного, антиоксидантного и антикоагулянтного действия. Больные были разделены на три группы, которые отличались по способам доставки панкреопротекторов.

Первую, группу внутривенной терапии, составили 44 пациента, вторую, группу интраартериальной терапии в чревный ствол, составили 47 пациентов и третью, группу интраартериальной терапии через верхнебрыжеечную артерию, составили 40 пациентов. Больные в группах были сравнимы по исходному баллу тяжести, по Ranson, составившему 5,4, 5,3 и 5,5 баллов в первой, второй и третьей группах соответственно ($p > 0,1$, тест Холмогорова-Смирнова).

Выраженность органной дисфункции оценивалась по шкале SOFA (шкала сепсис-ассоциированной органной недостаточности), включающей показатели функции шести основных систем и органов: дыхательной, сердечно-сосудистой, центральной нервной, системы свертывания, печени и почек[14]. Степень дисфункции органа или системы отражается баллами от 1 до 4, наличие 3 баллов указывает на недостаточность органа.

Для каждого больного регистрировался балл SOFA при поступлении в ОИТР, максимальный балл и их производное – прирост балла дисфункции за время нахождения в ОИТР.

Выраженность системной воспалительной реакции организма оценивалась по сумме критериев синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) за первые десять дней госпитализации[3]. Тяжесть атаки острого панкреатита оценивалась по прогностической шкале Ranson[12]. Статистический анализ выполнен с помощью программного пакета STATISTICA 6.

Результаты.

Средний балл органной дисфункции при поступлении в ОИТР составил в первой, второй и третьей группах соответственно 2,6, 2,5 и 4,0 ($p = 0,001$, Kruskal-Wallis ANOVA тест), т.е. больные в группе интраартериальной терапии через верхнебрыжеечную артерию исходно были в более тяжелом состоянии. Максимальный средний балл органной дисфункции в ОИТР в первой, второй и третьей группах достоверно не отличался и составил соответственно 6,6, 6,4 и 5,5 ($p > 0,1$, Kruskal-Wallis ANOVA тест).

Основное значимое отличие было выявлено при сравнении среднего балла прироста органной дисфункции за время нахождения в ОИТР, который достоверно был ниже в группе интраартериальной терапии через верхнебрыжеечную артерию, 1,5, чем в группах интраартериальной терапии через чревный ствол, 3,9 и внутривенной терапии, 4,0 ($p < 0,01$, Kruskal-Wallis ANOVA тест, рис.1).

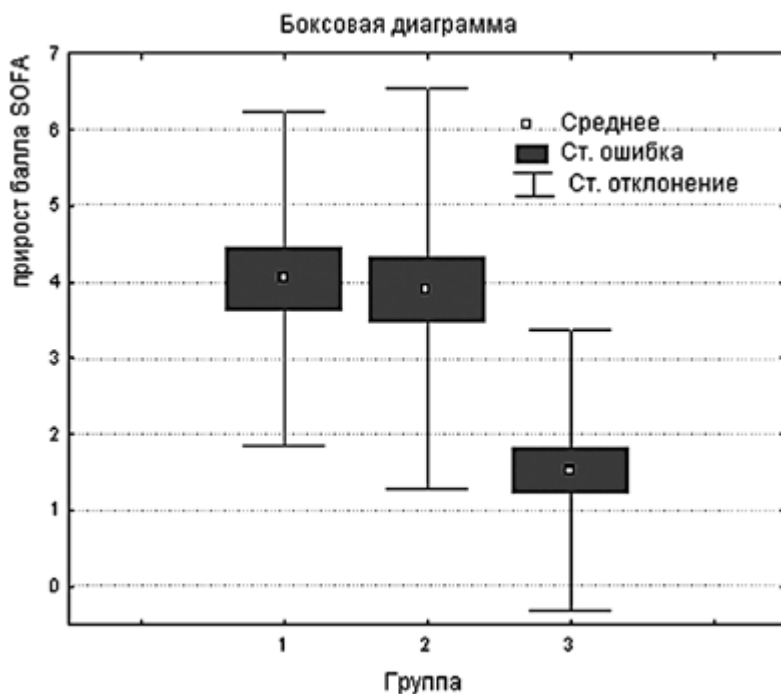


Рис.1. Прирост среднего балла органной дисфункции в трех изучаемых группах.

Для выявления клинической значимости балла прироста органной дисфункции мы сравнили его в группе умерших и выживших больных, а также в группе пациентов с ранними (до 14 суток от поступления) септическими осложнениями. Прирост среднего балла органной дисфункции был значительно и достоверно выше у умерших пациентов, 6,0, по сравнению с выжившими, 2,2 ($p < 0.001$, тест Холмогорова-Смирнова) также как и у пациентов с ранними септическими осложнениями, 5,1, по сравнению с пациентами без септических осложнений, 2,7 ($p = 0,016$, Mann-Whitney U тест). Пропорциональная регрессионная модель (Cox) показала, что вне зависимости от способа лечения с приростом одного балла органной дисфункции относительный риск летального исхода каждые пять дней возрастал в полтора раза (Wald's $\chi^2 = 30$, $p < 0,01$). С другой стороны пациенты с септическими осложнениями, возникшими до 14 суток, имели 5 кратный относительный риск летального исхода по сравнению с пациентами без септических осложнений (Wald's $\chi^2 = 9,1$, $p = 0,002$, доверительный интервал относительного риска 1,8-18,5).

Учитывая, что средний балл прироста органной дисфункции у умерших пациентов, 6,0, был значительно выше, чем у выживших, 2,2, и этот показатель мог повлиять на результирующий средний балл прироста органной дисфункции, мы сравнили его в подгруппах выживших пациентов трех изучаемых групп. Результат оказался практически таким же: средний балл прироста SOFA в первой группе составил 4,1, во второй 3,3, а в третьей 1,3 ($p < 0,001$, Kruskal-Wallis ANOVA тест).

Выраженность системной воспалительной реакции значительно коррелировала с баллом прироста органной дисфункции (Spearman, $\rho = 0,54$, $p < 0,01$) и при этом была достоверно ниже в группе интраартериальной терапии через верхнебрыжеечную артерию, чем в первой и второй группах (рис.2)

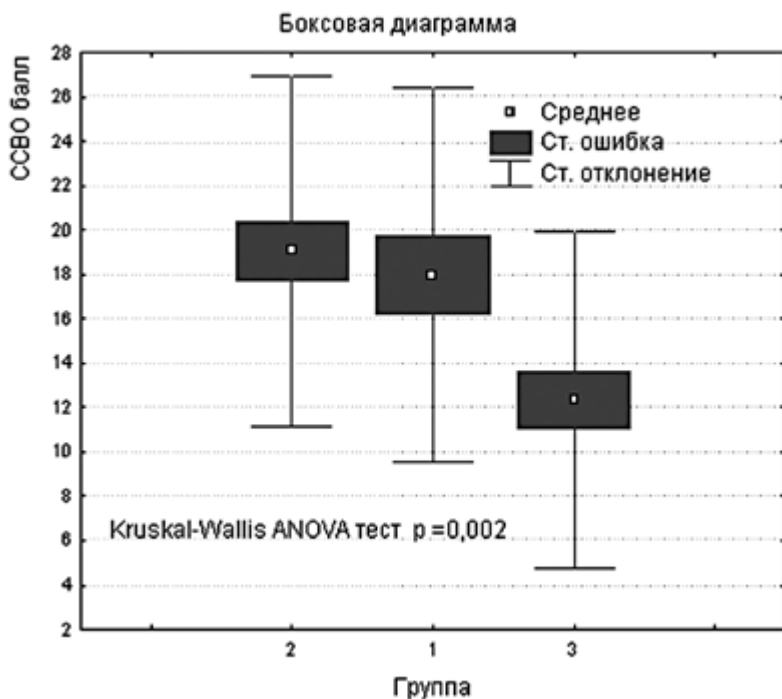


Рис.2. Средний суммарный балл ССВО за первые 10 дней госпитализации в трех изучаемых группах.

Зависимость прироста органной дисфункции от выраженности системной воспалительной реакции и от возникновения ранних септических осложнений, а риска летального исхода от степени прироста органной дисфункции подтверждается показателями выживаемости и кумулятивной пропорции больных без септических осложнений, которые были достоверно выше в группе интраартериальной терапии через верхнебрыжеечную артерию, способствовавшей наименьшему приросту степени дисфункции жизненноважных органов и систем (рис.3 и 4, Kaplan-Meier и Log-Rank тест). Причем частота возникновения ранних септических осложнений в группе интраартериальной терапии через верхнебрыжеечную артерию, 2,5%, была значительно меньше чем во второй, 12,7%, и первой группах, 15,9% (ANOVA, $p<0,05$).

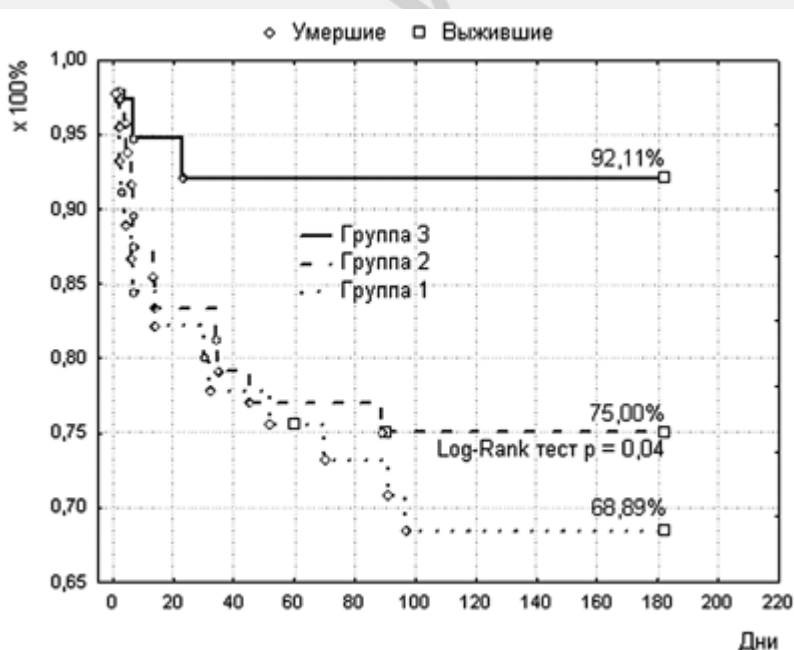


Рис.3. Выживаемость больных тяжелым острым панкреатитом в зависимости от способа лечения.

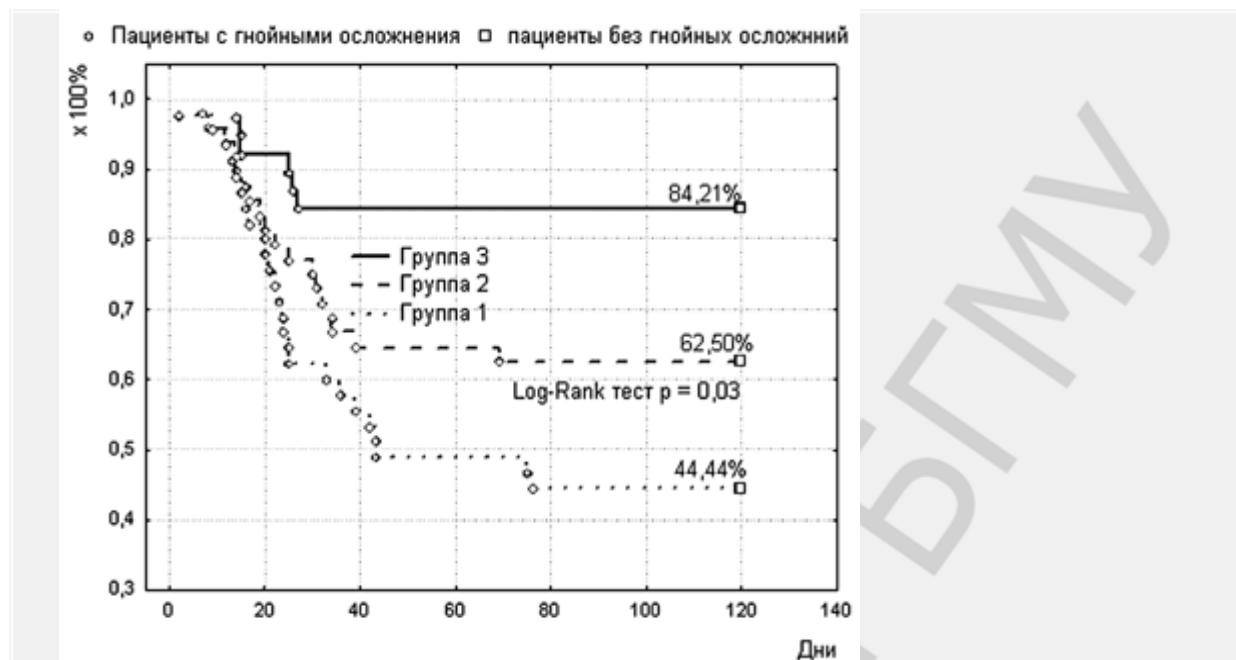


Рис.4. Кумулятивная пропорции больных тяжелым острым панкреатитом без септических осложнений в трех изучаемых группах.

Обсуждение.

Инфицированный панкреонекроз и полиорганная недостаточность являются двумя основными факторами неблагоприятного исхода ОНП, и первое осложнение всегда усугубляет проявления второго. Появление цитокинов и других факторов воспаления в системной циркуляции сопровождается системной воспалительной реакцией организма и предшествует развитию полиорганной недостаточности[4]. Поэтому предложено множество вариантов антицитокиновой терапии, многие из которых используют экспериментальные препараты[8]. Очевидность внутрибрюшного происхождения медиаторов системного воспалительного ответа, важной роли кишечника в возникновении эндотоксинемии, бактериальной транслокации и септических осложнений предполагает целенаправленное протекторное воздействие на брюшную полость и в частности на кишечник.

В медицинской литературе мы не встретили исследований, посвященных влиянию разных способов лечения ОНП на прогрессирование органной дисфункции, так же как и способов количественной оценки выраженности ССВО и применения показателя прироста органной дисфункции для оценки эффективности лечения ОНП. Однако имеются сообщения о значении и возникновении полиорганной недостаточности при асептическом и инфицированном панкреонекрозе и применении показателя прироста органной дисфункции для прогнозирования исхода больных отделений интенсивной терапии.

Так по литературным данным асептический панкреонекроз сопровождался вдвое меньшим баллом полиорганной недостаточности и летальностью 1-10% в отличие от инфицированного панкреонекроза, летальность при котором составила 33-35% [9,5]. Результаты нашего исследования показывают такое же влияние ранних септических осложнений на прогрессирование полиорганной дисфункции в ОИТР: прирост 5,1 баллов SOFA против 2,7 у больных без ранних септических осложнений, а риск

летального исхода повышался в полтора раза с приростом каждого балла органной дисфункции. В результате больные с ранними септическими осложнениями имели пятикратный относительный риск летального исхода по сравнению с остальными пациентами.

R. Moreno с соавторами показал, что показатель прироста органной дисфункции не только отражает динамику состояния пациента в отделении интенсивной терапии, но и потенциально зависит от эффективности проводимой терапии [10]. Результаты нашего исследования подтверждают последнее утверждение. Применение ИАТ ВБА способствовало уменьшению выраженности системной воспалительной реакции на ранней стадии заболевания, снижению прогрессирования органной дисфункции и уменьшению частоты как всех так и ранних септических осложнений, что косвенно говорит об уменьшении транслокации эндотоксина и бактерий из просвета кишечника. Эти данные поддерживают теорию абдоминального происхождения системного воспалительного ответа организма и потенцирующей роли кишечника в прогрессировании полиорганной дисфункции при тяжелом остром панкреатите.

Заключение.

Панкреопротекторные препараты оказывают благоприятное влияние на течение острого некротизирующего панкреатита. Наилучший эффект достигается при интраартериальном их введении в верхнебрыжеечную артерию. Воздействие на патогенетические пути бактериальной транслокации приводит к уменьшению выраженности системной воспалительной реакции и прогрессирования полиорганной дисфункции, что в конечном итоге сказывается на лучшей выживаемости этой категории больных.

Литература

1. Ammori BJ, Leeder PC, King RF, et al. Early increase in intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis: correlation with endotoxemia, organ failure, and mortality. *J Gastrointest Surg* 1999;3:252–62.
2. Ammori BJ. Role of the Gut in the Course of Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2003; 26(2):122-129.
3. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine* 1992. 20:864 – 874.
4. Brady M, Christmas S, Sutton R, Neoptolemos JP, Slavin J. Cytokines and acute pancreatitis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999;13:265–289.
5. Buchler MW, Gloor B, Muller CA, Friess H. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to status of infection. *Annals of Surgery*. 2000; 232: 619-625.
6. Exley AR, Leese T, Holliday MP, et al. Endotoxaemia and serum tumour necrosis factor as prognostic markers in severe acute pancreatitis. *Gut* 1992;33:1126–8.
7. Gloor B. et al. Pancreatic sepsis: prevention and therapy. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. 2002. Vol.16. No.3. pp 379-390.
8. Formela LJ, Wood LM, Whittaker M, et al. Amelioration of experimental acute pancreatitis with a potent platelet-activating factor antagonist. *Br. J. Surg.* 1994;81:1783–5.
9. J.Lee Mee, MD et al. Incidence and reversibility of organ failure in the course of sterile or infected necrotizing pancreatitis. *Archives of Surgery* .2001; 136: 1386- 1390.
10. R.Moreno,J.-L.Vincent, R.Matos,A.Mendonca,F.Cantraine,L.Thijs,J.Takala,C.Sprung,M.Antonelli,H.Bruining,S.Wil latts,on behalf of the working group on sepsis-related problems of the ESICM. The use of

maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med* (1999) 25: 686±696.

11. S H Rahman, B J Ammori, M Larvin, M J McMahon. Increased nitric oxide excretion in patients with severe acute pancreatitis: evidence of an endotoxin mediated inflammatory response? *Gut* 2003;52:270–274.

12. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139:69-81.

13. Thierry L. Dugernier, Pierre-Francois Laterre, Xavier Wittebole, Jean Roeseler, Dominique Latinne, Marc S. Reynaert, and Jérôme Pugin. Compartmentalization of the Inflammatory Response during Acute Pancreatitis. Correlation with Local and Systemic Complications. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 168. pp 148–157, 2003.

14. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: on behalf of the Working Group on 1238 Clinical Investigations in Critical Care Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996; 22:707–710.