

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(42\).2019.6](https://doi.org/10.34287/MMT.3(42).2019.6)**В. В. Бойко^{1,2}, В. М. Лихман¹, О. М. Шевченко², А. О. Меркулов¹, Г. О. Поліков², Д. О. Мирошниченко²**¹Державна установа «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева Національної академії медичних наук України»

Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет

Харків, Україна

V. V. Boyko^{1,2}, V. N. Lichman¹, A. N. Shevchenko², A. A. Merkulov¹, H. O. Polikov², D. O. Myroshnychenko²¹V. T. Zaycev institute of general emergency surgery

Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University

Kharkiv, Ukraine

ВПЛИВ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ НА ПЕРЕБІГ ПАНКРЕОНЕКРОЗУ

Influence of systemic inflammatory reactions on the course of pancreoecrosis

Резюме

Вступ. Гострий панкреатит являється поширеною патологією в абдомінальній хірургії, так розповсюдженість досягає 238 випадків на мільйон населення. Слід відзначити, що панкреонекроз розвивається у 25% пацієнтів на гострий панкреатит, а летальність може досягати до 20%.

Мета дослідження. Дослідити вплив на перебіг панкреонекрозу системної запальної реакції.

Матеріали та методи. Обстежено 96 пацієнтів у віці від 19 до 78 років. В ході захворювання, системна запальна реакція розвинулась у 79% пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом.

Результати досліджень. Встановлено, що летальні випадки гострого некротичного панкреатиту мали місце тільки при розвитку поліорганної недостатності при показниках 6 балів та більше, за шкалою SOFA. Розраховувалися коефіцієнти кореляції між ознаками, що впливають на ризик розвитку важкої поліорганної недостатності. Було доведено, що при вираженій системній запальній реакції у хворого утворюється велика кількість вільної рідини в черевній порожнині, що являється ризиком раннього летального результату. Слід відзначити, що при наявності ожиріння відзначалася тенденція до ризику розвитку важкої поліорганної недостатності.

Висновки. При гострому некротичному панкреатиті ризик розвитку важкої поліорганної недостатності та летального результату є тільки у пацієнтів з системною запальною реакцією.

Abstract

Introduction. Acute pancreatitis is a common pathology in abdominal surgery, so the prevalence reaches 238 cases per million populations. It should be noted that pancreatic necrosis develops in 25% of patients with acute pancreatitis, and mortality can reach up to 20%.

Purpose of the study. The investigate effect on the pancreatic necrosis course of the systemic inflammatory response.

Materials and methods. We examined 96 patients aged from 19 to 78 years. During the course of the disease, a systemic inflammatory response developed in 79% of patients with acute necrotizing pancreatitis.

Results. It was found that the lethal cases of acute necrotic pancreatitis occurred only with the development of multiple organ failure with a score of 6 or more on the SOFA scale. The correlation coefficients between the signs, affecting the risk of developing severe multiorgan failure, were calculated. It was proved that in case of a pronounced systemic inflammatory reaction, a patient produces a large amount of free fluid in the abdominal cavity, and is a risk of an early fatal outcome. It should be noted that in the presence of obesity there was a tendency to the risk of developing severe multiorgan failure.

Conclusion. In acute necrotizing pancreatitis, the risk of severe multiorgan failure and death is only in patients with a systemic inflammatory reaction (especially in the presence of obesity).

цією (особливо при наявності ожиріння та літньому віці хворого), та ступінь ризику достовірно залежить від вираженості ознак запальної відповіді.

Ключові слова: гострий панкреатит, панкреонекроз, синдром системної запальної реакції, поліорганна недостатність, септичні ускладнення.

and the elderly patient), and the degree of risk reliably depends on the severity of signs of an inflammatory response.

Keywords: acute pancreatitis, pancreatic necrosis, systemic inflammatory response syndrome, multiple organ failure, septic complications.

ВСТУП

Гострий панкреатит (ГП) залишається однією з найактуальніших проблем сучасної ургентної хірургії. Проведені епідеміологічні дослідження свідчать про те, що захворюваність на ГП становить від 48 до 238 випадків на мільйон населення, з них панкреонекроз (ПН) становить 10–25%, а загальна летальність 9–20% [1–3].

При цьому тяжкість перебігу ГП визначається, перш за все, поширеністю деструктивного процесу в підшлунковій залозі та парапанкреатичній клітковині, виникненням синдрому системної запальної реакції (ССЗР) та поліорганної недостатності (ПОН), інфікуванням некротичних тканин [4–6].

До сих пір серед різних дослідників та практикуючих хірургів немає згоди з приводу результативності різних консервативних та хірургічних методів лікування при цьому захворюванні, тому проблема лікування гострого некротичного панкреатиту залишається актуальною у всьому світі [7, 8]. Загальноприйнята лікувальна тактика під час відсутності гнійних ускладнень є переважно консервативною, та перспективи поліпшення результатів лікування панкреонекрозу пов'язані з пошуком ефективних патогенетично обґрунтованих терапевтичних заходів [9]. Сучасні уявлення про патогенез гострого некротичного панкреатиту відводять найважливішу роль розвитку синдрому системної запальної реакції, що супроводжується неконтрольованим синтезом запальних медіаторів та їх виходом в системну циркуляцію [10]. Дисбаланс прозапальної та протизапальної систем призводить до розвитку цитокінової аутоагресії, яка характеризується пошкодженням ендотелію та підвищенням проникності стінки мікросудин, синдромом капілярного «протікання» плазмових білків, стазом та мікротромбозами [11]. Як результат, відбувається важке системне порушення тканинної перфузії. Однак, багато в патогенезі ПН залишається неясним та механізми, що визначають тяжкість перебігу даного захворювання, ще детально не вивчені [3].

В даний час стали з'являтися роботи, присвячені вивченню рівня цитокінів, як можливих маркерів перебігу захворювання та мішеней терапевтичного впливу при ПН [1]. Встановлено, що саме їх гіперпродукція на першому тижні захворювання обумовлює тяжкість стану та є при-

чиною розвитку ССЗР та ПОН [12]. Тільки після відкриття толл-рецепторів (TLR) з'явилася можливість зрозуміти складні субклітинні механізми регуляції цитокіногенезу та пояснити розвиток фатальної за своєю спрямованістю запальної реакції при даній нозології [13].

При ПН в результаті загибелі великої кількості власних клітин організму відбувається вивільнення значних концентрацій ендогенних ліганд, що призводить до активації сигнальних шляхів TLR та запуску вироблення прозапальних цитокінів [14].

Еволюція уявлень про патогенез ПН послужила пусковим механізмом появи цілого напрямку в лікуванні, а саме антицитокіновій терапії. На жаль, більшість експериментальних та клінічних досліджень препаратів, що мають цитокінінгібуючу активність, були з самого початку приречені на невдачу та не показали ефективності.

Таким чином, незважаючи на вдосконалення інтенсивної терапії, використання коштовних лікарських препаратів та новітніх малоінвазивних хірургічних методів, при лікуванні пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом залишається багато невирішених проблем. Головною причиною цього є розвиток внаслідок системної запальної реакції синдрому поліорганної недостатності, при якому незворотні пошкодження можуть відбуватися дуже швидко.

Тригерним фактором при ССЗР є ушкодження ендотелію та збільшення проникності судин мікроциркуляторного русла. Подальше за цим перерозподіл білка та рідини з циркуляцією в інтерстиціальний простір та скупчення випоту в черевній порожнині або позаочеревинно, що може вести до гемодинамічних порушень, прогресуванню інтоксикації, а також до септичних ускладнень та кістоутворення. Але найбільш несприятливі наслідки системних мікроциркуляторних порушень пов'язані з гіпоксичним пошкодженням життєво-важливих органів та розвитком ПОН.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Провести аналіз впливу системної запальної реакції на перебіг панкреонекрозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою дослідження факторів, що впливають

на тяжкість перебігу гострого некротичного панкреатиту, було обстежено 96 пацієнтів у віці від 19 до 78 років (середній вік $45 \pm 1,6$ років) з гострим некротичним панкреатитом. Частка пацієнтів чоловічої статі склала 61%. Етіологія захворювання у 53% була алкогольною, у 30% біліарною, у 15% аліментарною, у 2% пов'язана з травмою.

Нутриційний статус був підвищеним у 40%, нормальним у 54% та зниженим у 6% хворих. Септичні ускладнення були діагностовано у 14% хворих. Летальність склала 14%, при цьому майже всі летальні випадки (12 з 14) мали місце в ранні терміни захворювання. Терміни госпіталізації пацієнтів, що видужали, склали в середньому $21,6 \pm 1,6$ доби.

Серед септичних ускладнень превалював 57% розвиток абсцесів сальникової сумки або черевної порожнини та флегмон позаочеревинного простору, ще в 43% випадках, внаслідок прориву абсцесів або розриву псевдокісти підшлункової залози (ПЗ), що нагноїлася відбувся розвиток гнійного перитоніту.

Серед екстраабдомінальних ускладнень переважав розвиток реактивних плевритів – у 30,0% та пневмоній – у 10,0% хворих. Реєструвався також розвиток панкреатогенного цукрового діабету, реактивного перикардиту, синдрому ДВЗ з кровотечами, гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), гострої ниркової недостатності (ГПН), серцево-судинної недостатності (ССН), тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок.

Більшість n (86%) летальних результатів відбулося в ранні терміни захворювання внаслідок розвитку панкреатогенного шоку або ранньої поліорганної недостатності.

Вході захворювання ССЗР розвинувся у 79% пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом, у 21,0% пацієнтів синдром системної запальної реакції був відсутній. Слід зазначити, що частота розвитку синдрому системної запальної реакції була трохи вищою при алкогольній етіології гострого некротичного панкреатиту.

ПОН розвинулася у n (42%) хворих, у всіх випадках – на тлі наявності ССЗР. Частота розвитку поліорганної недостатності серед хворих з синдромом системної запальної реакції склала 53%. У пацієнтів без ССЗР випадків розвитку поліорганної недостатності не було.

При розвитку ПОН оцінка її тяжкості, за шкалою SOFA варіювала від 3 до 14 балів. У 45% хворих з ПОН її тяжкість не перевищувала 6 балів, у 55% – становила 6 та більше балів, за шкалою SOFA.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз показав, що летальні випадки гострого некротичного панкреатиту мали місце тільки при розвитку ПОН, тяжкість якої становила

не менше 6 балів за шкалою SOFA. Серед пацієнтів з показниками ПОН не менше 6 балів летальність склала серед пацієнтів з менш обтяжливою ПОН та хворих без поліорганної недостатності – летальних випадків не було. Таким чином, ймовірність летального результату при гострому некротичному панкреатиті є тільки при розвитку важкої ПОН (6 та більше балів за шкалою SOFA).

Було проаналізовано, які чинники впливають на ризик розвитку важкої поліорганної недостатності, та отже, на ризик летального результату при гострому некротичному панкреатиті. Для цього були розраховані коефіцієнти кореляції між ознаками.

Кількість вільної рідини в черевній порожнині – оцінка, за даними інструментальних методів обстеження: 0 балів – відсутня, 1 бал – невелика кількість в 1–2 відділах черевної порожнини, 2 бали – помірна кількість в декількох відділах, 3 бали – велика кількість вільної рідини у всіх відділах черевної порожнини.

Наявність запальних інфільтратів: 0 балів – відсутні, 1 бал – є. Наявність обмежених скупчень рідини різних розмірів: 0 балів – відсутні, 1 бал – окремі смужки рідини, є скупчення значні обсяги: 2 бали – невеликі (об'ємом не більше 100 см^3), 3 бали – великі скупчення (більше 100 см^3). Кількість ознак ССЗР, кількість уражених систем організму за критеріями А. Вауе, тяжкість ПОН в балах за шкалою SOFA.

Проведене дослідження показало, що весь час захворювання тяжкість ПОН, як і кількість уражених систем організму за критеріями А. Вауе, корелювало тільки з кількістю ознак ССЗР (коефіцієнти кореляції, відповідно, $p < 0,01$), що не мало кореляції з іншими розглянутими показниками.

Якщо розглядати кореляцію між гіршими, за час госпіталізації значеннями показників (наприклад, між максимальною кількістю ознак ССЗР та максимальним для кожного пацієнта балом, за шкалою SOFA), то і тоді тяжкість ПОН та кількість уражених систем демонструють найбільшу кореляцію з кількістю ознак ССЗР ($p < 0,01$), в меншій мірі корелюючи з кількістю вільної рідини в черевній порожнині ($r = 0,41$, $p < 0,01$). У свою чергу, кількість ознак ССЗР крім тяжкості ПОН корелює з кількістю вільної рідини в черевній порожнині ($r = 0,43$, $p < 0,01$), що не корелювало зовсім з наявністю інфільтратів та обмежених скупчень рідини. У пацієнтів відмічено позитивний кореляційний зв'язок між розвитком системної запальної реакції та розвитком поліорганної недостатності.

Накопичення вільної рідини в черевній порожнині також відповідало вираженості ССЗР. При наявності у хворих помірної або великої кількості вільної рідини в черевній порожнині синдром системної запальної реакції зустрічався частіше ($p < 0,004$), як і ПОН ($p < 0,001$), вище була частка пацієнтів з тяжкою ПОН ($p < 0,04$),

та вище летальність ($p < 0,02$).

Максимально виражена ССЗР спостерігалася при великій кількості вільної рідини. У той же час наявність обмежених асептичних скупчень рідини не було пов'язано з розвитком системної запальної реакції. Частка пацієнтів з розвиненим ССЗР не мала відмінностей серед хворих з обмеженими скупченнями значних обсягів та без таких. Середня кількість ознак ССЗР було однаковим у пацієнтів з обмеженими скупченнями значні обсяги та без таких.

Частота розвитку ПОН та летальність при наявності скупчень рідини значних обсягів не мали відмінностей від частоти ПОН та летальності в їх відсутності.

При наявності скупчень великих розмірів (обсягом понад 100 см³) летальність взагалі мала мінімальні значення. Аналіз показав, що утворення великих скупчень відбувається у хворих в середньому на 5 добу госпіталізації, тому при ранніх летальних випадках вони часто не встигають розвинути. Тобто наявність обмежених асептичних скупчень рідини ніяк не пов'язане з наявністю ССЗР та не позначається на ймовірності розвитку ПОН та ризику смерті хворого.

У той же час септичні ускладнення розвивалися тільки у пацієнтів з обмеженими скупченнями рідини значних обсягів, що призводило до збільшення термінів госпіталізації (25 ± 2 проти $14,1 \pm 0,9$ доби, $p < 0,001$).

Таким чином, можливі 2 варіанти перебігу гострого некротичного панкреатиту. Один реалізується при вираженій системній запальній реакції у хворого. При цьому відбувається утворення великої кількості вільної рідини в черевній порожнині, розвиток поліорганної недостатності та є високий ризик раннього летального результату. Інший варіант перебігу захворювання характерний за відсутності вираженої системної запальної реакції. При цьому поліорганна недостатність не розвивається, проте обмежені скупчення рідини формуються, і з'являється ризик нагноєння.

Більш несприятливим є 1-й варіант перебігу гострого деструктивного панкреатиту. За отриманими даними, у пацієнтів, у яких ССЗР в ході панкреонекрозу не розвивається, ризик розвитку поліорганної недостатності та несприятливого результату захворювання відсутні. Ризик ПОН з'являється тільки при розвитку ССЗР та безпосередньо залежить від вираженості системної запальної реакції.

Серед хворих, у яких не було зареєстровано 2 та більше ознак ССЗР, частота розвитку ПОН склала 0%. Якщо в ході захворювання у пацієнта реєструвалося тільки 2 ознаки ССЗР, то ймовір-

ність розвитку ПОН становила 19%, важкої ПОН – всього 4%. Однак при появі 3 ознак ССЗР ризик розвитку ПОН достовірно збільшувався до 58%, важкої ПОН – до 33%. При максимально вираженою ССЗР частота розвитку ПОН досягла 90%, важкої ПОН – 55%, а летальність – 30%.

Збільшення кількості ознак ССЗР збільшує частоту ПОН ($p < 0,001$). Процедура множинного порівняння показує, що достовірним є відмінність частоти ПОН в підгрупах з 0–1, 2 та 3–4 ознаками ССЗР ($p < 0,01$). 95% довірчий інтервал для значення істинної частоти розвитку поліорганної недостатності при гострому некротичному панкреатиті становить: 6–32% при 2 ознаках та 54–80% при 3–4 ознаках ССЗР у пацієнта.

Аналіз впливу віку та нутритивного стану пацієнтів на ризик розвитку ПОН показав наступне. У пацієнтів 60 років та старше 3 ознаки ССЗР зустрічалося частіше але максимальна кількість ознак (4 ознаки) зустрічалося більш ніж в 2 рази рідше (у 9% проти 23%), ніж у молодих хворих. Тобто в похилому та старечому віці рідше розвивався максимально виражений синдром системної запальної реакції. При цьому у пацієнтів 60 років та старше при порівнянні з молодими хворими була тенденція до більш високої частоти розвитку ПОН, в тому числі важкої ПОН (майже в 2 рази). Відмінності летальності в різних вікових групах в разі розвитку важкої ПОН були значущими.

При наявності ожиріння була тенденція до більш високого ризику розвитку важкої ПОН та летального результату в разі розвитку важкої ПОН, хоча при даних обсягах вибірок відмінності також, як і в різних вікових групах.

Стать пацієнтів, на відміну від їх віку та нутритивного статусу, не виявляв значимого впливу на ризик розвитку важкої поліорганної недостатності при гострому некротичному панкреатиті.

ВИСНОВКИ

Отримані критерії ризику дозволяють виділити пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом, які потребують максимально інтенсивної терапії, в тому числі в корекції мікроциркуляторних розладів, для запобігання розвитку та прогресування поліорганної дисфункції. При гострому некротичному панкреатиті ризик розвитку важкої ПОН та летального результату є тільки у пацієнтів з ССЗР (особливо при наявності ожиріння та літньому віці хворого), та ступінь ризику достовірно залежить від вираженості ССЗР – максимальної кількості ознак ССЗР у хворого. Дослідження також показало, що від вираженості ССЗР залежав розвиток порушень гемостазу у пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Verzin SA, Shishkin AN, Ivlev VV. The diagnostic value of some laboratory parameters

in acute pancreatitis. Zdorove – osnova chelovecheskogo potentsiala: problema i puti ih resheniya. 2014; 2: 728–729.

2. Hollemans RA, Bollen TL, van Brunschot Set al. Predicting Success of Catheter Drainage in Infected Necrotizing Pancreatitis. Ann Surg. 2016; 263 (4): 787–92. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001203.

3. Bendersky VA, Mallipeddi MK, Perez A et al. Necrotizing pancreatitis: challenges and solutions. Clin Exp Gastroenterol. 2016; (9): 345–350. DOI: 10.2147/CEG.S99824.

4. Borodin NA, Maltseva OV, Gibert BK, Zaytsev EY. Modern approaches in the treatment of destructive forms of pancreatitis, ways to reduce mortality. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2015; 2: 70–73.

5. Garipov RM, Mehdiyev DI, Shamilov RR, Gareev RN. Prediction of the course and outcomes of acute destructive pancreatitis. Materialy XII sezda hirurgov Rossii. Rostov-na-Donu. 2015; 1: 48–49.

6. Bruno MJ. Improving the Outcome of Acute Pancreatitis. Dig Dis. 2016; 34 (5): 540–545. DOI: 10.1159/000445257.

7. Hatakeyama N, Matsuda N. Mechanisms of inflammatory response and organ dysfunction: organ- protective strategy by anesthetics. J Current Pharmaceutical Design. 2014; 20: 1–13.

8. Rosenberg A, Steensma EA, Napolitano LM.

Necrotizing pancreatitis: new definitions and a new era in surgical management. Surg Infect (Larchmt). 2015; 16 (1): 1–13. DOI: 10.1089/sur.2014.123.

9. Moran RA. Ileus is a predictor of local infection in patients with acute necrotizing pancreatitis. Pancreatology. 2016; (6): 966–972. DOI: 10.1016/j.pan.2016.10.002.

10. Kostyrnoy AV, Kosenko AV, Kamel AS. Development and relief of septic process in pancreatonecrosis. Materialy XII sezda hirurgov Rossii. Rostov-na-Donu. 2015; 1: 148–149.

11. Adam F, Bor C, Uyar M. Severe acute pancreatitis admitted to intensive care unit: SOFA is superior to Ranson's criteria and APACHE II in determining prognosis Turk J Gastroenterol. 2013; 24 (5): 430–435.

12. Styazhkina SN, Melnikova IS, Semakina EN. Pancreatonecrosis and its complications in the clinic. Sovremennyye tendentsii razvitiya nauki i tehnologiy. 2015; 1–3: 53–56.

13. Brehov EI, Brehov EI, Kalinnikov VV et al. Acute pancreatitis. A look at the problem. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik. 2015; 3: 166–174.

14. Sugimoto M, Sonntag DP, Flint GS et al. Better Outcomes if Percutaneous Drainage Is Used Early and Proactively in the Course of Necrotizing Pancreatitis. J Vasc Interv Radiol. 2016; 27 (3): 418–25. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.11.054.

Стаття надійшла до редакції 02.05.2019