

СИНДРОМ КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ДЕСТРУКТИВНОМ ПАНКРЕАТИТЕ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Стекольников Н.Ю.², Дубякова Е.Ю.¹, Старчихина Д.В.², Урядов С.Е.¹,
Однокозова Ю.С.²

¹НОУ ВПО Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ» Саратовский филиал Саратов, Россия (410005, Саратов, ул. Верхний рынок, 10)

²ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения России, Саратов, Россия (410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112), e-mail: ntmph2008@yandex.ru

Острый панкреатит продолжает оставаться одним из наиболее тяжелых urgentных заболеваний в абдоминальной хирургии. При этом, несмотря на активное изучение различных звеньев патогенеза данного заболевания, сохраняется высокая летальность, не имеющая тенденции к значительному уменьшению. Основной причиной летальных исходов является развитие гнойных осложнений панкреонекроза, при этом ведущая роль в возникновении которых принадлежит синдрому кишечной недостаточности (СКН). СКН является сложным патофизиологическим процессом, в основе которого лежит массивная эндотоксемия, ведущая в итоге к развитию абдоминального сепсиса. В работе изучена динамика эндотоксемии и системной воспалительной реакции у больных с панкреонекрозом. Показано, что деструктивный панкреатит уже с первых суток сопровождается проявлениями СКН, при этом динамическое нарастание уровня липополисахарид-связывающего белка служит ранним предиктором формирования гнойных осложнений.

Ключевые слова: деструктивный панкреатит, синдром кишечной недостаточности, эндотоксин, липополисахарид-связывающий белок.

SYNDROME OF INTESTINAL FAILURE IN DESTRUCTIVE PANCREATITIS: PATHOGENETIC ASPECTS

Stekolnikov N.Y.², Dubyakova E.Y.¹, Starchikhina D.V.², Uryadov S.E.¹,
Odnokozova Y.S.²

¹Samara Medical Institute "REAVIZ" Saratov branch Saratov, Russia (410005, Saratov, street Verhnyrynok, 10)

²Saratov State Medical University VI Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112)

Acute pancreatitis continues to be one of the most severe diseases in urgent abdominal surgery. At the same time despite intensive study of various parts of the pathogenesis of this disease remains high mortality rate, which has no tendency to a significant decrease. The main cause of death is the development of suppurative complications of pancreatic necrosis, with the leading role in the occurrence of which belongs to the syndrome of intestinal failure (SIF). SIF is a complex pathophysiological process, which is based on a massive endotoxemia, leading eventually to the development of abdominal sepsis. The dynamics of endotoxemia and systemic inflammatory response in patients with necrotizing pancreatitis was studied. It is shown that destructive pancreatitis since the first day followed by manifestations of SIF, with dynamic growth of the level of lipopolysaccharide-binding protein is an early predictor of the formation of suppurative complications.

Keywords: destructive pancreatitis, syndrome of intestinal failure, endotoxin, lipopolysaccharide-binding protein.

Острый панкреатит продолжает оставаться наиболее распространённой urgentной абдоминальной патологией, а развивающиеся гнойные осложнения сохраняют лидирующие места среди причин летальности хирургических стационаров [1]. Прогресс заболевания с нарастанием проявлений системного воспаления напрямую связан с понятием синдрома кишечной недостаточности (СКН). Именно в возможности коррекции различных звеньев СКН в последние годы большинство авторов видят один из немногих путей улучшения исходов лечения у данной категории больных [2]. Среди множества патогенетических

аспектов развития данного состояния избыточная контаминация верхних отделов тонкой кишки и чрезмерная бактериальная транслокация рассматриваются в качестве ключевых пусковых моментов в возникновении ССВР и абдоминального сепсиса.

Несмотря на обширный арсенал комплексной терапии панкреонекроза в ведущих специализированных клиниках, вскрытие гнойника является неизбежным этапом в лечении тяжелого инфицированного панкреонекроза [4]. Ранняя диагностика гнойных осложнений с выставлением своевременных показаний к операции в настоящее также является одной из немногих реальных возможностей улучшить результаты лечения деструктивного панкреатита. Помимо клинко-инструментальных обследований в последнее время активно идет поиск биохимических маркеров абдоминального сепсиса, среди которых в качестве наиболее информативного принято считать уровень прокальцитонина. Течение острого панкреатита является фазным процессом, что отчетливо наблюдается нами при ранней госпитализации больных. Возрастание концентрации прокальцитонина выше определённых пороговых значений в комплексе с клиническими данными является сигналом к переходу от «стерильного» панкреонекроза к инфицированному, при этом сроки, описанные в литературе, даже с учетом определения современных предикторов лежат в пределах 2 недель. Изучение патофизиологических реакций в организме, происходящих в это время, с оптимизацией лечебных мероприятий, на наш взгляд, являются не менее важным этапом лечения деструктивного панкреатита, чем адекватная инфузионная терапия в начальной фазе заболевания или хирургическая тактика в фазу гнойных осложнений. Изучение патогенетических аспектов СКН, в частности особенностей течения системного воспалительного ответа на бактериальные липополисахариды, поможет в дальнейшем при оптимизации лечебной тактики.

Целью исследования явилась оценка динамики уровня бактериальных липополисахаридов (LPS) при деструктивном панкреатите и уровня липополисахарид-связывающего (LBP) белка как ведущего фактора эндотоксиновой защиты.

Материалы и методы. Нами проведена оценка LPS и LBP у 127 больных деструктивным панкреатитом, находившихся в экстренных отделениях клиник в период 2010–2014 годов, а также у 20 добровольцев (практически здоровых людей). Больные составили две группы. Критериями включения в основную группу (113 больных) было наличие деструктивного панкреатита, ранние сроки госпитализации с момента заболевания (до 3 суток) и тяжести состояния при поступлении 6 и более баллов по шкале АРАСНЕП. Группу сравнения составили 24 больных, госпитализированных в поздние сроки с момента заболевания (7 и более суток), имевших картину абдоминального сепсиса. Критериями исключения являлись: билиарная природа заболевания (холедохолитиаз или острый

деструктивный холецистит, не сам факт холелитиаза), наличие у больного исходного иммунодефицита (ВИЧ), хронического вирусного гепатита, цирроза печени, возраст старше 60 лет, тяжелая сопутствующая сердечно-сосудистая патология. Дизайн исследования формировался с целью непосредственного изучения фазности течения синдрома кишечной недостаточности при остром панкреатите. Средний возраст больных составил $37 \pm 6,4$ года. Мужчин в основной 85 (75 %), женщин 28 (25 %). Группа сравнения по половому составу поделилась поровну – 12 мужчин и 12 женщин. В 101 (90 %) случаях пусковым моментом заболевания явилось злоупотребление алкоголем, в 6 (5 %) случаях переедание, в 6 (5 %) этиологический фактор выяснить не представилось возможным. Все больные получали адекватную инфузионную дезинтоксикационную терапию, антисекреторную терапию, антибактериальную терапию в условиях ПИТ или в хирургическом отделении, при согласовании объема инфузии с врачом анестезиологом-реаниматологом. Как ведущий хирургический этап лечения 100 % больных основной группы выполнялось лапароскопическое дренирование брюшной полости. Больные группы сравнения в связи с обширностью поражения оперированы открытым способом.

Определение уровня липополисахаридов проводили с помощью LAL-теста (хромогенный тест) набора реактивов (НП302)NycultBiotech, Голландия. LBP методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора реактивов (НК315-02)NycultBiotech, Голландия. Забор крови в основной группе и определение исследуемых показателей проводили при поступлении больного и далее ежедневно до 10 суток при положительной динамике заболевания и 14 суток при тяжелом течении процесса, т.е. срока формирования гнойников. В группе сравнения исследования проводили при поступлении. Полученные показатели оценивали в сопоставлении с клиническими проявлениями заболевания.

Результаты и обсуждение

Нами проведено ретроспективное распределение больных основной группы по степени поражения поджелудочной железы, развитию гнойных осложнений и летальности (табл.1).

Таблица 1

Тяжесть поражения поджелудочной железы в основной группе

Тип поражения поджелудочной железы	Число больных, n	Гнойно-септические осложнения, n, (%)	Летальность, n (%)	
			в связи с гнойными осложнениями	общая в группе

выздоровление, (n=68)	0,78± 0,04	0,68± 0,12	0,57± 0,18	0,54± 0,14*	0,54± 0,09*	0,48± 0,09	0,45± 0,08	0,45± 0,08	0,36± 0,08
развитие гнойных осложнений, (n=40)	0,74± 0,08	0,88± 0,14	0,92± 0,32	1,1± 0,24	0,94± 0,28	1,02± 0,44	1,1± 0,32	1,3± 0,24	1,3± 0,4
летальный исход до развития гнойно- септических осложнений, (n=5)	0,9± 0,4	1,1± 0,17	1,5± 0,34	1,6± 0,24	2,1± 0,34	1,6± 0,43	-	-	-
позднее поступление с гнойнными осложнениями, (n=24)	1,38±0,47								
нормальные значения, (n=20)	0,25±0,064								

* – (p<0,05) различия достоверны с показателями соответствующих суток неблагоприятного исхода.

Из данных таблицы мы видим, что избыточная бактериальная транслокация отмечается с самого начала заболевания, что говорит о том раннем инфицировании панкреонекроза. Уровень плазменного экзотоксина даже при нетяжелом течении процесса остается достоверно выше нормальных значений до момента клинического выздоровления. При этом уже с 4-х суток отмечается достоверное нарастание концентрации ЛПС в группе больных, впоследствии имевших гнойные осложнения. При этом источником эндотоксемии, с нашей точки зрения, служит не только кишечник, моторика которого частично восстанавливается к исходу первой недели заболевания, а некротическая парапанкреатическая клетчатка, служащая благоприятной питательной средой.

Уровень ЛПС при тяжелом течении панкреонекроза достоверно не отличался от уровня группы сравнения, и прогрессивно возрастал с усугублением полиорганной недостаточности, данные больные погибали в течение недели с момента заболевания несмотря на интенсивную терапию.

Массивная эндотоксемия является непосредственной причиной развития каскада процессов системного воспаления, в котором важнейшим звеном является связывание ЛПС с LBP.

Динамика содержания липополисахарид-связывающего белка в группах представлена в табл. 4

Динамика уровня LBP в группах

Исход заболевания, число больных, n	Срок заболевания – сутки, концентрация эндотоксина нг/мл								
	1	2	3	4	5	6	7	8-10	11-14
выздоровление, (n=68)	76± 9,5	74± 24,5	58± 17,6	56± 19*	50± 35,6*	43± 48,7	23± 36,8	23± 32,8	22± 8,9
развитие гнойных осложнений, (n=40)	82± 7,7	97± 12,3	101± 24,5	105± 18,9	123± 15,8	154± 24,6	164± 32,5	174± 41,6	181± 46,3
летальный исход до развития гнойно-септических осложнений, (n=5)	102± 12,4	143± 24,5	150± 35,6	152± 26,6	149± 34	151± 43,5	-	-	-
позднее поступление с гнойными осложнениями, (n=24)	154±67								
нормальные значения, (n=20)	14±9,5								

* – ($p < 0,05$) различия достоверны с показателями соответствующих суток неблагоприятного исхода.

Из данных таблицы отчетливо прослеживается нарастание концентрации LBP, как белка острой фазы воспаления. При этом в случае крайне тяжелого течения заболевания отмечается более высокие значения LBP.

Как известно, стимулятором продукции липополисахарид-связывающего белка являются провоспалительные цитокины, продуцируемые макрофагами, которые в свою очередь усиливают продукцию цитокинов при образовании комплекса LPS-LBP с CD14. Таким образом, являясь, с одной стороны, основным нейтрализатором ЛПС, LBP одновременно стимулирует системный воспалительный ответ, формируя «порочный круг».

Достоверное нарастание концентрации LBP с 4-х суток заболевания является прогностически неблагоприятным признаком в отношении развития гнойных осложнений и может в комплексе с дополнительными методами визуализации быть использовано в качестве раннего предиктора формирования гнойника.

Однако наиболее интересным представляется комплексный анализ полученных данных. Результаты исследования в очередной раз показывают ведущую роль СКН, и, в частности, такого проявления, как бактериальная транслокация в определении тяжести течения панкреонекроза. С одной стороны, повышение уровня LBP является описанной закономерностью в ходе системной воспалительной реакции. С другой, мы наблюдаем высокие концентрации ЛПС практически с самого начала заболевания, на фоне индуцированного системного воспалительного ответа. В данной ситуации с учетом последних исследований в области молекулярно-клеточных механизмов развития панкреонекроза [5,6] именно ответу организма на ЛПС, т.е. на инфекцию, принадлежит ведущая патогенетическая роль. Таким образом, имеющиеся данные позволяют несколько отойти от концепции «стерильности» панкреонекроза в ранние сроки. Да инфекционного процесса в привычном нашем понимании в ранние сроки панкреонекроза нет. Требуется дискуссия о патогенезе интоксикации при панкреонекрозе, и здесь, с учетом имеющихся данных, однозначного ответа нет. С одной стороны, системная активация ферментов и реализация известных патологических механизмов, с другой стороны, высочайший уровень эндотоксемии (сопоставимый с перинеальным) не может не стимулировать системный воспалительный ответ. В данной ситуации с учетом решений Калужской согласительной конференции (2004) мы имеем основание для постановки диагноза – «абдоминальный сепсис». Что принципиально может изменить данный подход? С одной стороны, ничего, поскольку объем мероприятий интенсивной терапии по коррекции сосудистой недостаточности, водно-электролитных расстройств, дыхательной недостаточности остается прежним. С другой стороны, должны прекращаться дискуссии о необходимости применения антибактериальных препаратов; становятся понятными причины улучшения исхода заболевания при раннем начале антибактериальной терапии. Энтеросорбция и раннее энтеральное питание – ведущие патогенетически обоснованные направления лечения. Но в данной ситуации намечается раннее обоснованное назначение иммуноглобулинов, клинического опыта применения последних в ранние сроки заболевания в литературе не описано, однако данные о ранней иммунной недостаточности уже описаны в литературе [3]. Ранняя нейтрализация ЛПС антителами с завершённым фагоцитозом должна привести к клинически значимому улучшению.

Таким образом, полученные результаты и имеющиеся литературные данные расширяют взгляд на патогенез синдрома системной воспалительной реакции при панкреонекрозе, выделяя значимый вклад инфекционного компонента уже на ранних стадиях заболевания, что требует обязательного учета при формировании плана лечения

данной категории больных. Затронутые вопросы патогенеза панкреонекроза требуют обсуждения и дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Багненко С.Ф., Гольцов В.Р. Острый панкреатит – современное состояние проблемы и нерешенные вопросы // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2008. – № 3. – С. 104–112.
2. Дибиров М.Д. Лечение синдрома кишечной недостаточности при панкреонекрозе // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 7. – С. 28-32.
3. Долгих В.Т., Долгих Т.И., Орлов Ю.П., Рейс А.Б., Ершов А.В. Проявления вторичного иммунодефицита у пациентов с острым деструктивным панкреатитом // Медицинская иммунология. – 2012. – № 6. – Т. 14. – С. 549-554.
4. Мыльников А.Г., Шаповальянц С.Г., Паньков А.Г., Королев С.В. Энтеральное зондовое питание и селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта в лечении острого деструктивного панкреатита // Хирургия. – 2012. – № 2. – С. 37-41.
5. Gu H., Werner J., Bergmann F., Whitcomb D.C., Büchler M.W., Fortunato F. Necro-inflammatory response of pancreatic acinar cells in the pathogenesis of acute alcoholic pancreatitis // Cell Death Dis. 2013. Oct 3; 4:e816. doi: 10.1038/cddis.2013.354.
6. Wang X., Wu L., Wu K., Zhang R., Dong Y. Roles of endotoxin-related signaling molecules in the progression of acute necrotizing pancreatitis in mice // Pancreas. 2005 Oct; 31(3):251-7.

Рецензенты:

Фёдоров В.Э., д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов.

Громов М.С., д.м.н., профессор, генеральный директор ООО «Частная клиника № 1», г. Саратов.