

На правах рукописи

Барганджия Астанда Беслановна

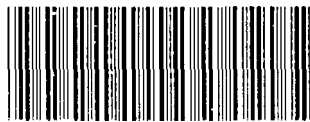
**ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ СИСТЕМНОЙ
ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО
НЕКРОТИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА**

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

5 ОКТ 2016



006653325

Москва – 2016

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

**доктор медицинских наук, профессор
Родоман Григорий Владимирович**

Официальные оппоненты:

Гришин Александр Владимирович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургической гастроэнтерологии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Баранов Григорий Александрович, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ «ГКБ №5» ДЗ г. Москвы.

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «21» ноября 2016 г.

в _____ часов на заседании Диссертационного Совета Д 212.203.37 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.8.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РУДН по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2016г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 212.203.37

к.м.н., доцент



Персов М.Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В настоящее время проблема лечения острого некротического панкреатита остается актуальной во всем мире (JA Greenberg 2016, Li Q 2016, Ji L 2016). Общепринятая лечебная тактика в отсутствие гнойных осложнений является преимущественно консервативной, и перспективы улучшения результатов лечения связаны с поиском эффективных патогенетически обоснованных терапевтических мероприятий (Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines 2013, Hritz I 2015, Huang J 2016).

Представления о патогенезе острого некротического панкреатита отводят важнейшую роль развитию синдрома системной воспалительной реакции (Савельев В.С. 1999). Ключевым моментом является повреждающее действие цитокинов на эндотелий микроциркуляторного русла с повышением проницаемости сосудов, «утечкой» плазменных белков, стазом, микротромбозами и, в итоге, с тяжелым системным нарушением тканевой перфузии, которое приводит к появлению и нарастанию органной дисфункции (Bone R.C. 1997, De Backer D. 2002, Terborg C.2001).

Системное повышение проницаемости сосудистой стенки для протеинов является таким же характерным признаком ССВР, как лихорадка и лейкоцитоз, оно ведет к выходу белков в ткани и снижению их сывороточной концентрации (Гельфанд Б.Р. 2006, Fleck A. 1985, Michel C. 1999). У пациентов с ССВР трансапиллярная утечка альбумина может достигать 20% в час. При стихании ССВР прекращается «капиллярная утечка», лимфатическая система возвращает альбумин в сосудистое русло, и его сывороточная концентрация восстанавливается. Таким образом, уровень сывороточного альбумина может быть использован в качестве индикатора тяжести системных микроциркуляторных нарушений у пациентов.

Для профилактики тромбообразования в микрососудах при лечении острого некротического панкреатита рекомендуется использовать прямые

антикоагулянты (Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines 2013, Trzaskoma A 2013, экспертная группа РКИ по диагностике и лечению острого панкреатита 2014, de- Madaria E. 2015). Однако специфического протективного воздействия на эндотелий, как правило, не проводится. Поэтому является актуальным исследование эффективности включения в комплексную терапию препаратов, обладающих и антикоагулянтным, и эндотелиопротективным действием, позволяющим предупредить прогрессирование повреждения микрососудов, коагулопатии и перфузионных расстройств.

В настоящей работе была исследована эффективность включения в комплексную терапию острого некротического панкреатита сулодексида – препарата, обладающего не только антитромботическим, антиагрегационным и фибринолитическим, но и эндотелиопротективным действием. Сулодексид – тропный к эндотелию специфический гликозаминогликан, состоящий из гепариноподобной и дерматан сульфатной фракций. Доказано, что сулодексид сохраняет целостность базальной мембраны, уменьшает продукцию экстрацеллюлярного матрикса и связывание эндотелия с прокоагулянтами, в 2 раза уменьшает количество десквамированных эндотелиоцитов при повреждении и снижает проницаемость капилляров (Баркаган З.С. 2000, Харенберг Д. 2000).

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных с острым некротическим панкреатитом путем коррекции нарушений, связанных с развитием синдрома системной воспалительной реакции.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние развития синдрома системной воспалительной реакции на тяжесть течения острого некротического панкреатита.

2. Разработать количественные критерии риска развития полиорганной недостаточности и летального исхода у пациентов с острым некротическим панкреатитом.

3. Оценить возможности медикаментозной коррекции системных нарушений эндотелиальной проницаемости и «капиллярной протечки» у больных с острым некротическим панкреатитом.

4. Оценить возможности медикаментозной коррекции системных коагуляционных нарушений у больных с острым некротическим панкреатитом.

5. Оценить клиническую эффективность препарата сулодексид при различной степени риска развития полиорганной недостаточности у больных с острым некротическим панкреатитом.

Научная новизна

Изучено влияние развития синдрома системной воспалительной реакции на тяжесть течения острого некротического панкреатита и разработаны количественные критерии риска развития тяжелой полиорганной недостаточности и летального исхода у пациентов с острым некротическим панкреатитом, учитывающие выраженность ССВР.

Показано, что своевременное применение в комплексной терапии острого некротического панкреатита сулодексида, оказывает нормализующее воздействие на микроциркуляцию и перфузию тканей, позволяет быстрее купировать гипоальбуминемию и нарушения коагуляции, и достоверно улучшить клинические результаты лечения больных с высоким риском развития тяжелой полиорганной недостаточности.

Доказано, что применение сулодексида эффективно при лечении пациентов в ранние сроки – до развития тяжелой полиорганной недостаточности. У пациентов, поступающих в стационар с развившейся тяжелой ПОН, использование сулодексида уже не позволяет повлиять на механизмы системных повреждений и не приводит к улучшению результатов лечения.

Практическая значимость

Применение сулодексида в комплексной терапии острого некротического панкреатита приводит к улучшению результатов лечения больных: к уменьшению частоты развития, тяжести и продолжительности полиорганной недостаточности, частоты развития осложнений, летальности и сроков пребывания пациентов в стационаре.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты проведенных исследований внедрены в клиническую практику хирургических отделений и отделений реанимации и интенсивной терапии ГКБ № 13 и ГКБ № 24 Департамента Здравоохранения г. Москвы и программу обучения клинических ординаторов и интернов кафедры общей хирургии.

Апробация работы

Основные положения и результаты работы были обсуждены на 5 конгрессе московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь» 21-22 мая 2013г. и на совместной конференции кафедры общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета РНИМУ и сотрудников хирургической службы ГКБ № 24 и ГКБ № 13 Департамента Здравоохранения г. Москвы, КБ № 1 МЦ УДП РФ 24 декабря 2015г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, в том числе 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации научных исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 200 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя использованной литературы. Текст иллюстрирован 22 таблицами и 54 рисунками.

Личное участие автора

Автором лично проведено обследование и лечение включенных в исследование пациентов, выполнение расчетов, анализ результатов исследования и оформление работы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основу настоящей работы положены результаты обследования и лечения 160 пациентов с острым некротическим панкреатитом, проведенного с 2010 по 2015 год в клинике общей хирургии РНИМУ на базе ГКБ № 13 ДЗ г. Москвы (главный врач Аронов Л.С.) и ГКБ № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач проф. Г.В. Родоман).

В целях исследования влияния развития синдрома системной воспалительной реакции на течение острого некротического панкреатита и разработки количественных критериев риска развития полиорганной недостаточности и летального исхода, было обследовано 100 пациентов в возрасте от 22 до 85 лет. В дальнейшее сравнительное исследование эффективности лечения было включено 60 пациентов (30 в основную и 30 в контрольную группу) в возрасте от 27 до 79 лет.

● Критериями включения в основную и контрольную группу являлись:

1. Верифицированный диагноз острого панкреатита средней степени тяжести или тяжелого по классификации Атланта 3 пересмотр 2012г, то есть острого панкреатита с органной недостаточностью и/или локальными или системными осложнениями.

2. Наличие у пациента с острым некротическим панкреатитом синдрома системной воспалительной реакции - ССВР (не менее 2 признаков из четырех по критериям согласительной конференции 1991 г.).

3. Отсутствие у больного острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, онкологических заболеваний, заболеваний, сопровождающихся повышенным риском кровотечений (таких как язвенная болезнь в стадии обострения).

4. Исходное отсутствие при поступлении в стационар лабораторных признаков выраженной гипокоагуляции (с удлинением АЧТВ более 50 сек и/или повышением МНО более 2) и/или клинических проявлений геморрагического синдрома.

5. Исходное отсутствие гнойных осложнений острого некротического панкреатита (абсцессов, флегмон, бактериального перитонита, свищей).

6. Согласие пациента на участие в исследовании.

• Критерии исключения:

1. Легкий панкреатит - без органной недостаточности и локальных и системных осложнений.

2. Отсутствие у пациента с острым некротическим панкреатитом синдрома системной воспалительной реакции.

3. Наличие у больного наряду с острым некротическим панкреатитом: острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, онкологических заболеваний.

4. Исходное наличие у больного лабораторных признаков выраженной гипокоагуляции (с удлинением АЧТВ более 50 сек и/или повышением МНО более 2) и/или клинических проявлений геморрагического синдрома, а также заболеваний, сопровождающихся повышенным риском кровотечений.

5. Исходное наличие гнойных осложнений острого некротического панкреатита (абсцессов, флегмон, бактериального перитонита, свищей).

6. Отказ пациента от участия в исследовании.

Все больные были обследованы по стандартной схеме. При поступлении в стационар оценивали тяжесть состояния пациента по шкале ТФС (Савельев В.С. 2000). С учетом клинических и лабораторных данных оценивали наличие ССВР (Singh VK 2009, Zhu НН 2010) и ПОН в динамике заболевания. Количественная оценка тяжести ПОН производилась по шкале SOFA - Sequential Organ Failure Assesment (Adam F 2013, Johnson CD 2015). Основная и контрольная группы были сопоставимы по половому составу, возрасту и нутриционному статусу больных, по этиологии острого

панкреатита, а также по выраженности синдрома системной воспалительной реакции и по доле случаев с наличием признаков уже развившейся полиорганной недостаточности (ПОН) при поступлении пациентов в стационар. Сумма баллов по шкале ТФС была выше в основной группе - на $1,5 \pm 0,7$ баллов (таб.1).

Таблица 1

Характеристика групп

*отмечены случаи достоверных различий контрольной и основной групп

	Основная группа	Контрольная группа	Всего
Общее количество	30	30	60
Мужской пол	19 (63%)	18 (60%)	37 (62%)
Возраст от-до, средний (лет)	27-79, $49,2 \pm 2,6$	27-76, $49,7 \pm 3,0$	27-79, $49,4 \pm 2$
Алкогольная этиология заболевания	17 (57%)	16 (53%)	33 (55%)
Билиарная и алиментарная этиология	13 (43%)	14 (47%)	27 (45%)
Наличие ожирения	13 (43%)	15 (50%)	28 (47%)
ТФС при поступлении от-до, средний (баллы)	4 - 15, $8,8 \pm 0,5$	4 - 12, $7,3 \pm 0,4^*$ ($P < 0,03$)	4 - 15, $8,0 \pm 0,3$
Максимальное количество признаков ССВР	2 - 4, $3,3 \pm 0,1$	2 - 4, $3,1 \pm 0,1$	2 - 4, $3,2 \pm 0,1$
Наличие высокого риска развития тяжелой ПОН	24 (80%)	21 (70%)	45 (75%)
Наличие признаков ПОН при поступлении	14 (47%)	13 (43%)	27 (45%)
Тяжесть ПОН при поступлении (SOFA баллы)	$5,8 \pm 0,5$	$4,8 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,3$

Все больные получали базисную терапию, а при необходимости – хирургическое лечение согласно принятым стандартам. В контрольной группе в целях профилактики развития тромботических осложнений применялся эноксапарин 4000 МЕ (40 мг) 1 раз в сутки. В основной группе применялся сулодексид по 600 ЛЕ 1 раз в сутки внутривенно в течение 5-10 дней. Продолжительность применения определялась динамикой признаков перфузионных нарушений и клинических проявлений. Ни в одном случае применение сулодексида не сопровождалось появлением клиники геморрагического синдрома и другими нежелательными реакциями.

При обработке полученных данных при исследовании количественных признаков для сравнения 2 групп использовали *t*-критерий Стьюдента, а при малой численности групп непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения более чем 2 групп – дисперсионный анализ и процедуру множественного сравнения, для сравнения показателей внутри группы в разные моменты времени - парный критерий Стьюдента. При исследовании качественных признаков для сравнения 2 групп использовали *Z*-критерий и поправку Йейтса, для сравнения более чем 2 групп – точный критерий Фишера, для сравнения показателей внутри группы в разные моменты времени - критерий Мак-Нимара. Для сравнения кумулятивной частоты встречаемости явлений в группах использовали таблицы дожития и лог-ранговый тест. Вычисляли коэффициент корреляции *r* по методу Пирсона.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Критерии тяжести системных нарушений у больных с острым некротическим панкреатитом

Анализ результатов обследования 100 пациентов с острым некротическим панкреатитом показал, что ССВР развивался у большинства (79%) из них. ПОН развивалась у больных только при наличии ССВР – с частотой 53%. Имелась положительная корреляционная связь средней силы между прогрессированием системной воспалительной реакции и прогрессированием полиорганной недостаточности (рис.1). Коэффициент корреляции между тяжестью ПОН и количеством признаков ССВР $r=0,54\pm 0,04$, $p<0.01$. 95%-й доверительный интервал для значения истинной частоты развития ПОН при остром некротическом панкреатите составляет:

- 6%-32% при 2 признаках,
- 54%-80% при 3-4 признаках ССВР у пациента.

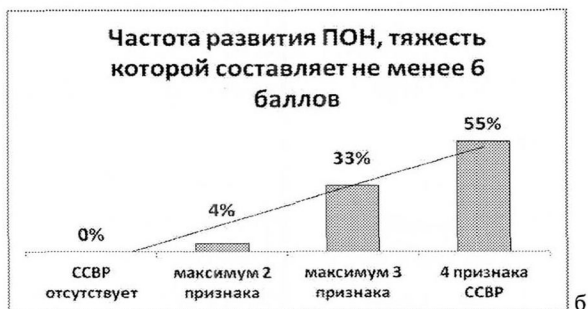


Рис. 1. Частота развития ПОН и тяжелой ПОН в зависимости от выраженности системных воспалительных проявлений.



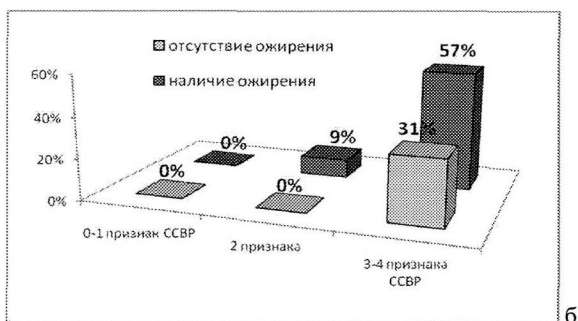


Рис. 2. Частота развития тяжелой ПОН в зависимости от выраженности ССВР у больных разного возраста и состояния питания.

Анализ показал, что летальные исходы имели место только при развитии ПОН, тяжесть которой составляла не менее 6 баллов по SOFA, и почти все (12 из 14) произошли в ранние сроки заболевания. Среди таких пациентов с тяжелой ПОН летальность составила $61 \pm 9\%$, среди остальных больных – 0% ($P < 0.001$). При пожилom возрасте и наличии ожирения имелась тенденция к более частому развитию тяжелой ПОН (рис.2).

Исследование связи между выраженностью общепринятых критериев ССВР и степенью снижения сывороточного альбумина показало, что коэффициент корреляции максимального за время заболевания количества признаков ССВР с минимальным уровнем альбумина для каждого из пациентов довольно высок. Однако если выделить подгруппу пациентов с тяжелой ПОН (сумма баллов 6 и больше), то в ней коэффициент корреляции совсем мал - $0,08$, при этом у пациентов без тяжелой ПОН коэффициент корреляции составил $0,75 \pm 0,13$ ($P < 0,001$).

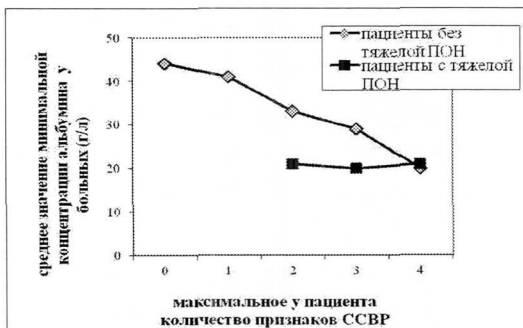


Рис. 3. Значения минимальной за время заболевания концентрации альбумина крови в зависимости от максимального количества признаков ССВР у пациентов.

То есть, у пациентов без тяжелой полиорганной недостаточности существует сильная обратная корреляционная связь выраженности синдрома системной воспалительной реакции с уровнем падения концентрации альбумина сыворотки. Особенностью пациентов с тяжелой ПОН является сильное снижение сывороточной концентрации альбумина, неадекватное выраженности ССВР (рис. 3). Этот факт означает, что при остром некротическом панкреатите при равной степени выраженности клинических проявлений ССВР риск развития тяжелой ПОН и летального исхода имеют те пациенты, у которых наиболее сильны микроциркуляторные нарушения.

Полученные результаты позволили сформулировать критерии риска развития системных нарушений при остром некротическом панкреатите:

- **Риск развития синдрома системной воспалительной реакции** – является высоким у всех пациентов с острым некротическим панкреатитом.
- **Риск развития ПОН, в том числе тяжелой,** - зависит от степени снижения сывороточной концентрации альбумина при определенной выраженности ССВР, а также от возраста и нутриционного статуса больного,
- **Риск летального исхода при остром некротическом панкреатите** –

является высоким у всех пациентов с тяжелой ПОН, в ее отсутствие риск летального исхода очень низок. Это позволяет выделить 3 категории риска неблагоприятного течения острого некротического панкреатита (рис. 4):

1 - низкий риск развития тяжелой ПОН и летального исхода имеется у больного с острым некротическим панкреатитом, если в динамике заболевания ССВР не развивается или количество признаков ССВР у пациента не превышает 2, и при этом уровень альбумина крови не падает ниже 28 г/л (частота развития тяжелой ПОН и летальность 0%);

2 - средний риск развития тяжелой ПОН и летального исхода имеется у больного с острым некротическим панкреатитом, если в ходе заболевания регистрируется 3 признака ССВР, но уровень альбумина крови не падает ниже 24 г/л (частота тяжелой ПОН около 25%, летальность 13%);

- **3 - высокий риск развития тяжелой ПОН и летального исхода** имеется во всех остальных случаях – это случаи наличия 4 признаков ССВР и сильного снижения альбумина при меньшем количестве признаков (частота развития тяжелой ПОН и летальность более 50%, причем при наличии ожирения и пожилom и старческом возрасте частота развития тяжелой ПОН у таких больных не менее 75%).

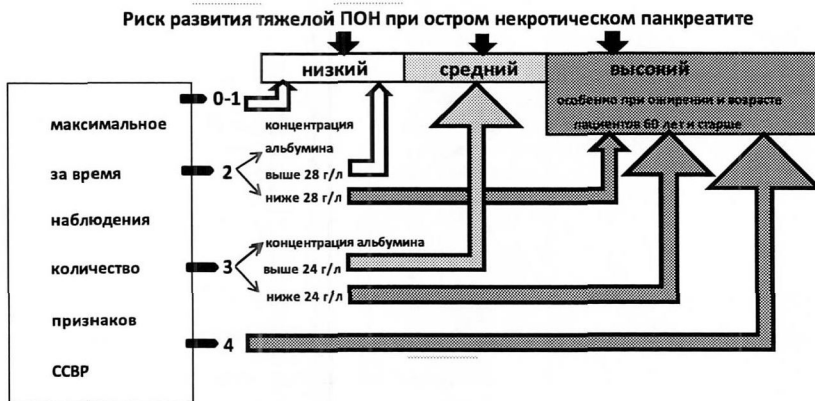


Рис. 4. Оценка риска развития тяжелой полиорганной недостаточности при остром некротическом панкреатите.

Результаты применения сулодексида при лечении больных с острым некротическим панкреатитом

Дисперсионный анализ с последующим применением множественного сравнения показал, что достоверные клинически значимые различия значений концентрации альбумина в основной и контрольной группах имелись только у пациентов, поступавших в стационар без явлений тяжелой ПОН, но в различные сроки заболевания имевших высокий риск ее развития. У пациентов, не имевших высокого риска, случаев критического снижения белков крови не отмечалось в обеих группах, и все имевшиеся различия групп были небольшими. Однако следует отметить, что уровень общего белка и, особенно, уровень альбумина крови начинал восстанавливаться раньше при использовании в комплексной терапии сулодексида (рис.5).

У пациентов, имевших высокий риск развития тяжелой ПОН, исходный уровень альбумина в основной и контрольной группах не различался, но при использовании в комплексной терапии сулодексида степень его последующего снижения была заметно меньше, а восстановление начиналось раньше на несколько суток (рис.6).

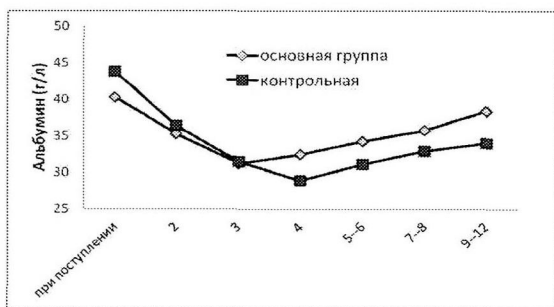


Рисунок 5. Изменение среднего уровня альбумина крови у пациентов, не имевших высокого риска развития тяжелой ПОН.

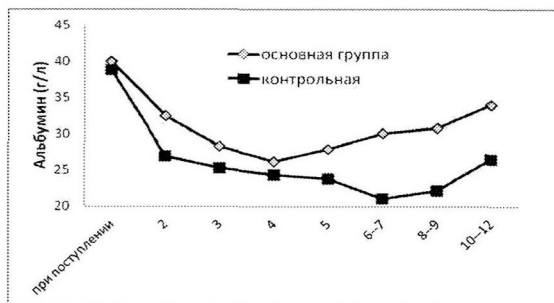


Рисунок 6. Изменение среднего уровня альбумина крови у пациентов, имевших высокий риск развития тяжелой ПОН.



Рис. 7. Частота критического снижения альбумина крови у пациентов, имевших высокий риск развития тяжелой ПОН.

Начиная с 5 суток заболевания доля пациентов, у которых концентрация альбумина снижалась до 20 г/л и ниже, была в несколько раз меньше в основной группе, чем в контрольной. С 8-9 суток пациентов с такой тяжелой гипоальбуминемией в основной группе не было вовсе, а в контрольной группе тяжелая гипоальбуминемия регистрировалась не менее чем у трети больных в течение всей второй недели заболевания (рис.7).

У пациентов, поступивших в стационар с уже развившейся тяжелой ПОН при применении сулодексида не происходило более быстрого, чем при применении эноксапарина, купирования системных микроциркуляторных нарушений, индикатором которых служит уровень сывороточных белков.

Анализ влияния применяемых препаратов на показатели коагулограммы и на уровень тромбоцитов у больных с острым некротическим панкреатитом показал, что у пациентов, не имевших высокого риска развития тяжелой ПОН, клинически значимые нарушения гемостаза, сопровождающиеся риском кровотечений, отсутствовали как при поступлении в стационар, так и все время заболевания в обеих группах.

У пациентов, имевших высокий риск развития тяжелой ПОН, исходно имелись гораздо более многочисленные нарушения. В последующем, несмотря на то, что сулодексид может увеличивать уровень АЧТВ в полтора раза, в основной группе со 2 недели полностью перестали регистрироваться случаи отклонения АЧТВ от нормы, тогда как в контрольной группе такие случаи нередко регистрировались в течение 3 недель. Аналогично и случаи отклонения ТВ от нормы в основной группе регистрировались только на первой неделе, а в контрольной – в течение месяца.

Наиболее показательной и значимой была разница динамики уровня МНО, на который применяемые препараты (сулодексид и эноксапарин) не оказывают непосредственного действия (рис.8,9). Случаи отклонения МНО от нормы в основной группе регистрировались до 16 суток, а в контрольной – более месяца. Характерным отклонением в обеих группах больных было повышение МНО. Но при этом случаи с МНО выше 2 регистрировались

только в контрольной группе, причем продолжительность подобных отклонений достигала 2 недель. Устойчивый рост МНО наблюдался у пациентов основной группы в среднем до 4 суток, затем, еще на фоне введения сулодексида, началось снижение этого показателя. В то время как у пациентов контрольной группы наблюдался непрерывный рост МНО в течение 3-4 недель.



Рис. 8. Динамика изменения уровня МНО у пациентов основной и контрольной групп, имевших высокий риск развития тяжелой ПОН.



Рис. 9. Доля случаев с отклонением показателя МНО выше нормы в различные сроки заболевания у пациентов, имевших высокий риск развития тяжелой ПОН.

Динамика изменения количества тромбоцитов была сходной в основной и контрольной группах: до 6-7 суток у значительной части больных

наблюдалась тромбоцитопения, в более поздние сроки был характерен тромбоцитоз. Но в основной группе уменьшение количества больных с тромбоцитопенией начиналось уже с 4 суток, а в контрольной – только с 8-9 суток (рис.10). В контрольной группе у трети больных имело место снижение количества тромбоцитов ниже $50 \cdot 10^9/\text{л}$, в основной группе такая глубокая тромбоцитопения не развилась ни в одном случае. Минимальным уровнем тромбоцитов, зафиксированным в основной группе, был уровень в $77 \cdot 10^9/\text{л}$, тогда как в контрольной группе - $15 \cdot 10^9/\text{л}$.



Рис. 10. Доля случаев с отклонением количества тромбоцитов крови ниже нормы в различные сроки заболевания у пациентов, имевших высокий риск развития тяжелой ПОН.

У пациентов, поступивших в стационар с явлениями уже развившейся тяжелой ПОН, какие-либо преимущества в нормализации гемостаза при применении сулодексида над применением эноксапарина отсутствовали.

Таким образом, наиболее значимые результаты имеет применение сулодексида у больных с высоким риском развития тяжелой ПОН. У этой категории пациентов оно позволяет существенно уменьшить степень развивающихся нарушений микроциркуляции и гемостаза и ускорить их купирование. В обеих группах у пациентов с высоким риском развития тяжелой ПОН тенденция к гипокоагуляции имела место и до начала лечения, и на фоне введения эноксапарина либо сулодексида, и после его

прекращения. Следует предположить, что она не является прямым эффектом препаратов, а развивается вследствие системного тромбоза микрососудов. В группе, где применялся сулодексид, степень нарушений гемостаза была менее значительной, и нормализация происходила быстрее.

У больных, поступающих в стационар с развившейся тяжелой ПОН, то есть с критическими системными расстройствами микроциркуляции, применение сулодексида является запоздалым и уже не позволяет повлиять на динамику микроциркуляторных и коагуляционных нарушений.

Сравнительный анализ клинических результатов лечения больных показал, что в основной группе, исходно отличавшейся более тяжелым состоянием пациентов при поступлении в стационар, результаты лечения были лучше (рис.11).

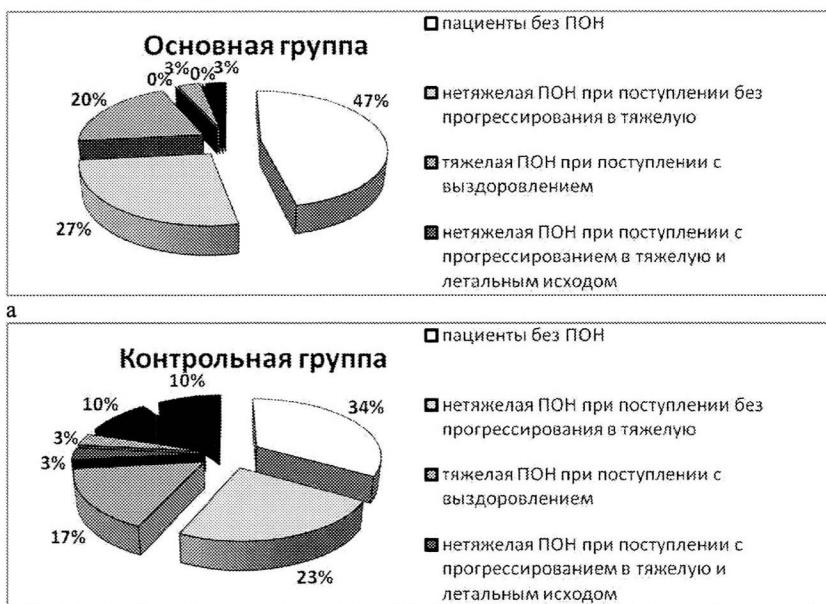


Рис. 11. Варианты течения заболевания по тяжести системных проявлений в основной (а) и контрольной (б) группах.

При большей доле больных, поступивших в стационар с уже

развившейся полиорганной недостаточностью, в основной группе заметно реже происходило развитие ПОН на фоне лечения, и заметно ниже была летальность. Частота развития тяжелой ПОН (с суммой баллов 6 и более) на фоне лечения среди пациентов, поступивших без тяжелой ПОН, была в основной группе в 7 раз меньше, чем в контрольной (4% против 28%). Сроки госпитализации в основной группе были ниже на $5 \pm 2,2$ суток ($P < 0,03$), а летальность ниже на 10%. Тромбгеморрагические осложнения, связанные с нарушениями коагуляции, в основной группе отсутствовали. В контрольной их частота составила 17%.

То есть применение в комплексной терапии препарата, оказывающего нормализующее воздействие на микроциркуляцию и перфузию тканей, позволило снизить тяжесть системных проявлений острого некротического панкреатита. Дальнейший более детальный анализ показал существенную зависимость клинических результатов лечения от наличия тяжелой ПОН при поступлении пациента в стационар и появления у него высокого риска развития тяжелой ПОН в какие-либо сроки заболевания.

У больных, не имевших высокого риска развития тяжелой ПОН, достоверные различия результатов лечения в группах отсутствовали. Развития ПОН на фоне лечения, летальных исходов и гнойных осложнений не было зарегистрировано ни в одном случае, и сроки госпитализации в группах практически не различались.

Сравнительный анализ результатов лечения пациентов, у которых отсутствовала тяжелая ПОН при поступлении, но в какой-либо момент заболевания регистрировался высокий риск ее развития (таб.2), показал, что при применении сулодексида ПОН развивалась на фоне лечения почти в 4 раза реже (разница частоты развития $52\% \pm 21\%$, $P < 0,05$, 95%-й доверительный интервал разницы 10%-94%), а тяжелая ПОН развивалась у больных почти в 7 раз реже (разница частоты развития $36\% \pm 14\%$, $P < 0,04$, 95%-й доверительный интервал разницы 8%-63%). В среднем тяжесть ПОН в контрольной группе была выше на 2 балла, а продолжительность больше на

5 суток. Прогрессирование ПОН на фоне лечения происходило в основной группе у 22% больных с ПОН, а в контрольной – у 79% (разница $58 \pm 21\%$, $P < 0,03$, 95%-й доверительный интервал разницы 16-98%).

Таблица 2

Результаты лечения больных, поступивших в стационар без тяжелой ПОН, но имевших высокий риск ее развития.

Группа	Возраст	Пол (ж/м)	Этиология заболевания (алкогольная /билиарная и алиментарн.)	ТФС	Количество признаков ССВР	Доля пациентов, поступивших с явлениями ПОН (менее 6 баллов) и ее тяжесть (баллы)
Основная 18	48,7±3,5	33%/67%	56%/44%	8,5±0,6	3,4±0,2	39% 4,9±0,1
Контроль- ная 17	49,9±3,8	35%/65%	53%/47%	7,2±0,5	3,2±0,2	41% 3,9±0,5

* отмечены случаи достоверных различий основной и контрольной групп

Развитие ПОН среди пациентов, поступивших без ПОН	Развитие тяжелой ПОН	Тяжесть ПОН по SOFA и продолжительность ПОН (сут)	Частота развития тромбогеморрагических осложнений	Частота развития гнойных осложнений	Частота других осложнений (плеврит, пневмония и пр.)	Легальные исходы	Средний срок госпитализации (сут)
18±12%	6±6%	5,1±0,3, 3±0,8	0%	6%	56%	6%	14,7±1,5
70±15%* P<0,05	41±12%* P<0,04	7,1±1,1, 8±2,1* P<0,05	24%	18%	76%	24%	22,4±3,2* P<0,04

На рис. 12 представлен кумулятивный вес больных без развития тяжелой ПОН на фоне лечения по дням наблюдения. Различия групп достоверны ($P < 0,04$, лог-ранговый тест). На рис. 13, 14 представлена динамика стихания ССВР и ПОН у пациентов этой категории риска в основной и контрольной группах. Хорошо видно, что более быстрое

купирование системных нарушений в основной группе становится заметным уже с 3 суток лечения.

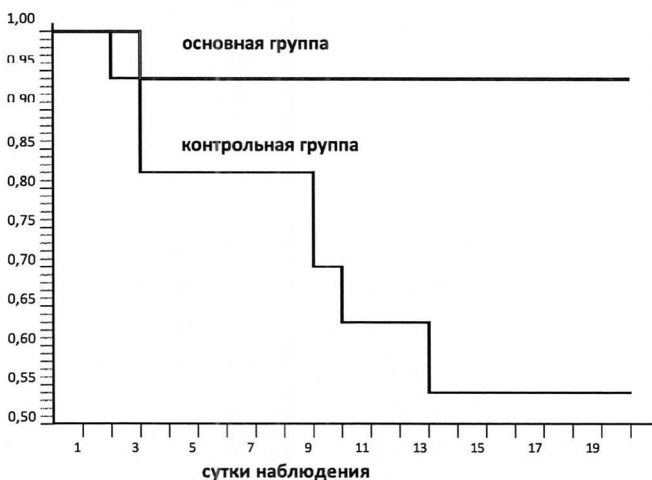


Рис. 12. Кумулятивный вес больных без развития тяжелой ПОН на фоне лечения по дням наблюдения. Основная группа - 18 пациентов без тяжелой ПОН при поступлении, имевших в последующем высокий риск ее развития, контрольная группа - 17 пациентов без тяжелой ПОН при поступлении, имевших в последующем высокий риск ее развития.

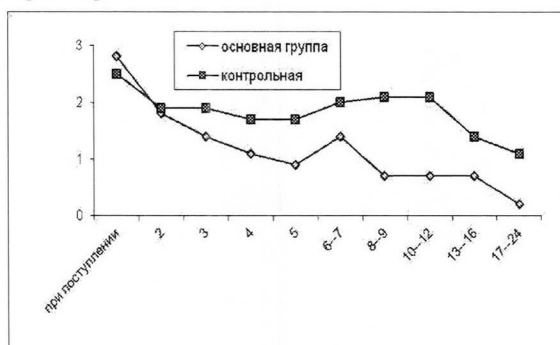


Рис. 12. Динамика стихания ССВР (уменьшение среднего значения количества признаков) у пациентов, имевших высокий риск развития тяжелой ПОН.

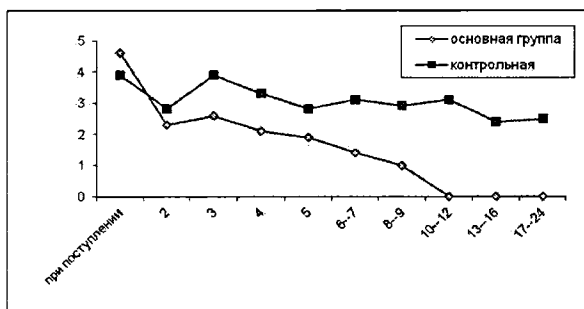


Рис. 13. Динамика уменьшения тяжести ПОН в баллах по SOFA у пациентов, имевших высокий риск развития тяжелой ПОН.

Частота гнойных абдоминальных осложнений в основной группе была ниже в 3 раза, а частота других осложнений была ниже на 20%, в том числе – частота развития пневмоний отличалась в 2,4 раза, а частота развития панкреатогенного сахарного диабета – в 3,2 раза. Тромбгеморрагических осложнений в основной группе не было вовсе, а в контрольной группе они развивались почти у каждого третьего пациента (рис.14). Летальность в основной группе была ниже в 4 раза, а срок госпитализации меньше на 8 суток (разница $7,7 \pm 3,4$ суток, $P < 0,04$, 95%-й доверительный интервал разницы 1-14,7 суток).

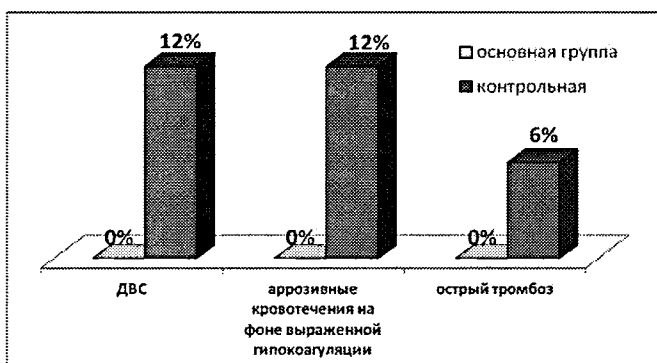


Рис. 14. Частота тромбгеморрагических осложнений у пациентов, имевших высокий риск развития тяжелой ПОН.

Оценка результатов лечения в группах пациентов, поступивших в стационар с явлениями уже развившейся тяжелой полиорганной недостаточности, показала, что при применении сулодексида какие-либо преимущества перед контрольной группой отсутствовали (рис.15).

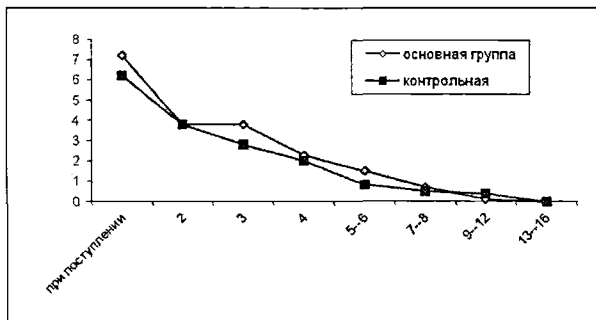


Рис. 15. Динамика уменьшения тяжести ПОН в баллах по SOFA у пациентов, поступивших в стационар с уже развившейся тяжелой ПОН.

Таким образом, у пациентов, поступающих в стационар с уже развившейся тяжелой ПОН, использование сулодексида не позволяет повлиять на механизмы системных повреждений и не приводит к улучшению результатов лечения. У всех остальных больных с острым некротическим панкреатитом и синдромом системной воспалительной реакции применение сулодексида является целесообразным и показано в максимально ранние сроки, в том числе и у пациентов, у которых по данным обследования при поступлении в стационар отсутствует риск развития тяжелой ПОН, так как данный риск может появиться в последующем.

У больных с высоким риском тяжелой ПОН и летального исхода своевременное применение сулодексида, оказывающего нормализующее воздействие на микроциркуляцию и перфузию тканей, позволяет уменьшить неблагоприятные последствия ССВР – снизить частоту развития, тяжесть и продолжительность полиорганной недостаточности и частоту развития осложнений (тромбгеморрагических, легочных, гнойных и др.), за счет чего уменьшаются летальность и сроки пребывания больных в стационаре.

ВЫВОДЫ

1. При остром некротическом панкреатите имеется прямая связь между развитием системной воспалительной реакции и развитием полиорганной недостаточности, в том числе тяжелой (не менее 6 баллов по шкале SOFA), при которой появляется высокий риск летального исхода заболевания. Особенностью пациентов с тяжелой ПОН является сильное снижение сывороточной концентрации альбумина, неадекватное выраженности ССВР.

2. Риск развития тяжелой полиорганной недостаточности и летального исхода у пациентов с острым некротическим панкреатитом зависит от степени снижения сывороточной концентрации альбумина при определенной выраженности ССВР, а также возраста и нутриционного статуса больного, на основании чего были получены количественные критерии риска.

3. У пациентов, имеющих высокий риск развития тяжелой ПОН, в большинстве случаев происходит серьезное снижение уровня альбумина крови, свидетельствующее о системных нарушениях эндотелиальной проницаемости. Добавление сулодексида к комплексной терапии позволяет уменьшить потери альбумина и ускорить его восстановление. Однако у пациентов, поступивших в стационар с уже развившейся тяжелой ПОН, применение сулодексида не влияет на купирование «капиллярной протечки».

4. У пациентов с высоким риском развития тяжелой ПОН наблюдается частое развитие гипокоагуляции и тромбоцитопении, но степень отклонения показателей от нормы менее значительна, и их нормализация происходит быстрее при применении сулодексида. У пациентов, поступивших в стационар с уже развившейся тяжелой ПОН, какие-либо преимущества в нормализации гемостаза при применении сулодексида отсутствуют.

5. У пациентов без высокого риска развития тяжелой ПОН применение сулодексида позволяет уменьшить частоту осложнений панкреонекроза. У больных с высоким риском тяжелой ПОН своевременное применение сулодексида позволяет снизить частоту развития, тяжесть и продолжительность полиорганной недостаточности, частоту развития

осложнений, летальность и сроки пребывания в стационаре. У пациентов, поступающих в стационар с развившейся тяжелой ПОН, использование сулодексида уже не позволяет повлиять на механизмы системных повреждений и не приводит к улучшению результатов лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценка выраженности ССВР и капиллярной протечки при остром некротическом панкреатите позволяет определить у пациента категорию риска неблагоприятного течения заболевания:

- **1 - низкий риск развития тяжелой ПОН и летального исхода** имеется, если в динамике заболевания ССВР не развивается или количество признаков ССВР у пациента не превышает 2, и при этом уровень альбумина крови не падает ниже 28 г/л;

- **2 - средний риск развития тяжелой ПОН и летального исхода** имеется, если в ходе заболевания регистрируется 3 признака ССВР, но уровень альбумина крови не падает ниже 24 г/л;

- **3 - высокий риск развития тяжелой ПОН и летального исхода** имеется во всех остальных случаях – при наличии 4 признаков ССВР и сильном снижении уровня альбумина при меньшем количестве признаков (причем при наличии ожирения и пожилom и старческом возрасте частота развития тяжелой ПОН у таких больных не менее 75%).

2. Полученные критерии риска позволяют выделить пациентов с острым некротическим панкреатитом, нуждающихся в максимально интенсивной терапии, в том числе в коррекции микроциркуляторных расстройств, для предотвращения развития и прогрессирования полиорганной дисфункции.

3. Назначение сулодексида целесообразно при лечении всех больных с острым некротическим панкреатитом и синдромом системной воспалительной реакции, кроме пациентов, поступивших в стационар с уже

развившейся тяжелой ПОН. При назначении в максимально ранние сроки оно позволяет быстрее купировать синдром «капиллярной протечки», предотвратить развитие тромбгеморрагических осложнений и значительно снизить частоту развития, выраженность и продолжительность ПОН. Это приводит к заметному снижению частоты различных осложнений, летальности, а также сроков госпитализации пациентов.

4. Применение сулодексида в дозе 600 ЛЕ в сутки при лечении пациентов с острым некротическим панкреатитом является безопасным и не сопровождается геморрагическими осложнениями.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Родоман Г.В., Шалаева Т.И., Плоткин Д.В., Сосикова Н.Л., Барганджия А.Б. Синдром системной воспалительной реакции и риск развития полиорганной недостаточности у пациентов с острым некротическим панкреатитом. // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2012. - № 3. – С. 5-10.

2. Родоман Г.В., Шалаева Т.И., Сосикова Н.Л., Барганджия А.Б., Бычкова Л.В., Тришина В.В., Федоренко М.Г., Билибина С.В., Аманбоев А.Ш. Оценка риска развития полиорганной недостаточности при остром некротическом панкреатите. // Земский врач. – 2012. - № 4. С. 63-65.

3. Родоман Г.В., Шалаева Т.И., Барганджия А.Б. Коррекция микроциркуляторных расстройств при остром некротическом панкреатите. // Материалы 5 конгресса московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь» 21-22 мая 2013. – С. 124-125.

4. Родоман Г.В., Шалаева Т.И., Барганджия А.Б. Возможности коррекции системных нарушений при лечении больных с острым некротическим панкреатитом. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. - №11.

Возможности коррекции системы
воспалительной реакции при лечении
острого некротического панкреатита.

Тираж 100 экз. от 19.09.2016

Отпечатано в типографии ООО «Армсинг», 8(499) 653-63-83
129110 г. Москва, Проспект мира д.47, стр.1