

РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ СЫВОРОТОЧНЫХ ПРОТЕАЗ - УЛИНАСТАТИН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА, ОСЛОЖНЕННОГО СЕПСИСОМ

*Аваков В.Е., Ибрагимов Н.К., Газиев З.Т.,
Рамазанова З.Ф., Муралимова Р.С., Муротов ТМН
Ташкентская Медицинская Академия
Кафедра анестезиологии и реаниматологии*

Резюме:

Острый панкреатит - это острое воспаление поджелудочной железы, которое часто приводит к панкреонекрозу и является причиной смерти от 40% до 70% больных. [1]

Учитывая тяжесть данного заболевания и недостаточную эффективность общепринятых методов лечения нами изучалась эффективность препарата Улинастатин (ингибитор сывороточных протеаз) в комплексной терапии острого панкреонекроза, осложнённого разлитым гнойным перитонитом и сепсисом.

Ключевые слова: острый панкреатит, панкреонекроз, сепсис, перитонит, трипсин, ингибитор сывороточных протеаз, ферментативный аутолиз, SOFA, SAPS II, APACHE II, интерлейкины.

Острый панкреонекроз – это острый воспалительный процесс в поджелудочной железе (ПЖ), захватывающий окружающие ткани, сопровождающийся синдромом системного воспалительного ответа с переходом его в полиорганную недостаточность с высокой вероятностью летального исхода. (Berger H.Y., 2018, A.Y. Xiao et al, 2016).

Заболеваемость острым панкреатитом (ОП) во всем мире варьирует от 4,9 до 73,4 случаев на 100000 населения и имеет выраженную тенденцию к росту [2-3].

В последние десятилетия проблема острого панкреатита остается одной из актуальных в неотложной абдоминальной хирургии [4-6]. Среди неотложных заболеваний органов брюшной полости ОП составляет 3 – 10% случаев. В структуре острого панкреатита на долю больных с панкреонекрозом приходится в среднем 15 – 30% [7, 8]. Патология стала медикосоциальной проблемой в структуре ургентной хирургии, летальность при ОП колеблется от 1 до 75% в зависимости от формы заболевания [3, 7-10].

Панкреонекроз является одним из наиболее тяжелых проявлений острого панкреатита и грозным хирургическим заболеванием. Летальность при

панкреонекрозе даже в специализированных клиниках, по данным различных авторов, составляет от 11 до 30%, при крупноочаговом панкреонекрозе - более 70% [3, 7, 11-13]. Судьба больного с острым панкреонекрозом во многом определяется объемом некроза поджелудочной железы и присоединением инфекции. Отсутствие какого-либо хирургического вмешательства в этой ситуации приближает процент летальности к 100 [7].

В основе патогенеза острого панкреонекроза лежит «панкреатическое самопереваривание» [14].

В норме защита поджелудочной железы от самопереваривания происходит потому, что ферменты её выделяются в неактивной форме и активизируются в двенадцатиперстной кишке. Энтерокиназа кишечника активизирует профермент трипсиноген, превращая его в трипсин, который катализирует активацию других ферментов. Известно, что в норме поджелудочная железа вырабатывает ингибиторы трипсина, которые препятствуют его спонтанной активации в ацинарных клетках. При остром панкреатите спонтанная активация трипсина вызывает активацию других ферментов, каскада коагуляции и фибринолиза, что способствует панкреонекрозу и распространению процесса за пределы поджелудочной железы [15]. Ферментативный аутолиз поджелудочной железы запускает синдром системного воспалительного ответа с участием иммунной системы, что приводит к тромбозу сосудов микроциркуляции, ишемии и некрозу. [16].

Изучение влияния трипсина на систему гемокоагуляции показало, что даже ничтожная концентрация трипсина в плазме (0,5 мкг/мл) обладает выраженной прокоагулянтной активностью, в то время как повышение уровня трипсина в крови вызывает локализованное (в ПЖ) и рассеянное внутрисосудистое свертывание крови, от степени которого и зависит стадия, форма и клиническая симптоматология острого панкреатита.

Основными факторами, связывающими патогенез панкреонекроза и нарушения в системе гемостаза и фибринолиза, являются:

- прямое влияние панкреатических ферментов на каскады коагуляции, активацию факторов и повреждение эндотелия;
- патологическая болевая стимуляция (вегетативная, симпатическая) и хемо стимуляция в ходе «ферментного взрыва» образует «порочный круг» и способствует дополнительному высвобождению медиаторов воспаления и биологически активных веществ, влияющих на коагуляционный статус;
- метаболическая, эндокринная и воспалительная реакции-составляющие синдром системного воспалительного ответа ;

- парез кишечника и внутрибрюшная гипертензия приводят к замедлению кровотока в системе нижней полой вены (стаз) и ишемии органов брюшной полости;
- явления панкреатогенного шока вызывают синдром капиллярной утечки, нарушения микроциркуляции во всем организме, приводя к патологии гемостаза.

Показано, что пациенты с тяжелым острым панкреатитом характеризовались более высоким уровнем D-димера и более низкой концентрацией белка С по сравнению с больными с легкой формой панкреатита [6]. [17], [5], проведя анализ множественной логистической регрессии показали, что уровни D-димера >400 нг/мл и АТ-III $<71\%$ при поступлении были связаны с более высокой смертностью (OR 11,2, AUROC 0,70 и OR16,6 AUROC 0,82, соответственно). Таким образом, делают заключение авторы, уровни D-димера и антитромбина III могут быть использованы для оценки тяжести заболевания и прогнозирования исхода.

Какой-либо специфической терапии острого панкреатита и панкреонекроза, которая бы снижала каскад воспаления, препятствовала бы нарушениям коагуляции и ингибировала бы трипсин, который является важнейшим триггером острого панкреатита, до настоящего времени не существует.

В качестве терапии, которая могла бы остановить продолжающееся само переваривание поджелудочной железы, уменьшить каскад воспаления и синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови, рассматривают применение ингибиторов протеаз, одним из которых является улинастатин (ингибитор трипсина, выделенный из мочи человека). [18].

Предшественник Улинастатина – интер-а – ингибитор трипсина, в норме синтезируются печенью [19].

Воспаление стимулирует выброс сывороточных протеаз из нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, тучных, эндотелиальных и эпителиальных клеток. Активированная нейтрофильная эластаза расщепляет интер-а – ингибитор трипсина, превращая его в улинастатин.

Доказательством этого является факт, повышения уровня эндогенного улинастатина в плазме крови при воспалении [20].

Улинастатин ингибирует различные сывороточные протеазы (трипсин, тромбин, химотрипсин, плазмин, эластазу и другие), факторы свёртываемости крови (IXa, Xa, XIa, XIIa) [21], угнетает выработку провоспалительных интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-8), стимулируя выброс противовоспалительного интерлейкина 10 и Т клеток [22].

Все указанное побудило нас к исследованию эффективности Улинастатина при остром панкреонекрозе, осложненном перитонитом и сепсисом.

Цель исследования:

Улучшить результаты лечения больных с острым панкреонекрозом, осложнённым разлитым гнойным перитонитом и сепсисом.

Клинические материалы и методы исследования:

В отделениях реанимации клиник ТМА нами обследовано 12 больных с острым панкреонекрозом, осложнённым разлитым гнойным перитонитом и сепсисом (8-мужчин и 4 женщины), средний возраст которых составил $56,1 \pm 2,4$ лет. Указанные пациенты перенесли оперативное вмешательство. Все больные были разделены нами на 2 группы: контрольная группа, в которую вошли 6 пациентов, получали стандартную терапию (антибактериальную, инфузионно-трансфузионную, детоксикационную, антикоагулянтную (низкомолекулярные гепарины), седатирующую, анальгезирующую, антиферментативную и симптоматическая терапии) и исследуемая группа, в состав которой вошли оставшиеся 6, которые помимо указанной терапии получали Улинастатин (ингибитор сывороточных протеаз) в индивидуально подобранных дозировках.

Обе группы были нами рандомизированы по гендерному и возрастному признакам, характеру стандартного обследования и оперативного лечения.

Всем пациентам проводили клиничко-биохимические исследования, рентгенографию, компьютерную томографию (КТ), в процессе терапии осуществляли мониторинг показателей артериального давления (АД), среднего артериального давления СрАД, центрального венозного давления (ЦВД), глюкозы крови, термометрии и сатурации венозной (югулярной) крови.

Помимо общеклинических методов исследования крови и мочи у 6 больных исследуемой группы мониторировались показатели коагулограммы, биохимические показатели крови, исследования крови на провоспалительные интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8) и противовоспалительные интерлейкины (IL-10), С-реактивный белок, маркеры функции почек (мочевина, креатинин), печени (общее содержание белка, билирубин, сывороточные трансаминазы), КЩС и газовый состав крови, прокальцитонинный тест.

С целью прогнозирования исходов заболевания через каждые трое суток мы использовали шкалы SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), SAPS II (Simplified Acute Physiology Score), APACHE II

(The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation). Уровень сознания определяли по шкале Глазго.

По данным УЗИ определяли объем жидкости в брюшной полости, следили и подсчитывали выделяемый экссудат из дренажей брюшной полости и забрюшинного пространства.

Мониторировали и такие показатели воспаления, как лейкоцитоз, лейкоцитарной индекс интоксикации, уровень альфа амилазы крови и диастазы мочи, определяли по унифицированным методикам.

Изучались сроки пребывания больных в ОРИТ и в многопрофильной клинике ТМА в целом.

Результаты собственных исследований:

За время прохождения нашего исследования из 6 выбранных пациентов исследуемой группы лишь у одного пациента был летальный исход, на примере которого мы бы хотели продемонстрировать полученные данные исследуемой группы.

Больной Гафуров А.Х. 68 лет, история болезни №, доставлен скорой медицинской помощью в многопрофильную клинику Ташкентской Медицинской Академии шестого ноября 2021 г., в крайне тяжелом состоянии с диагнозом острый панкреатит (панкреонекроз?), разлитой перитонит.

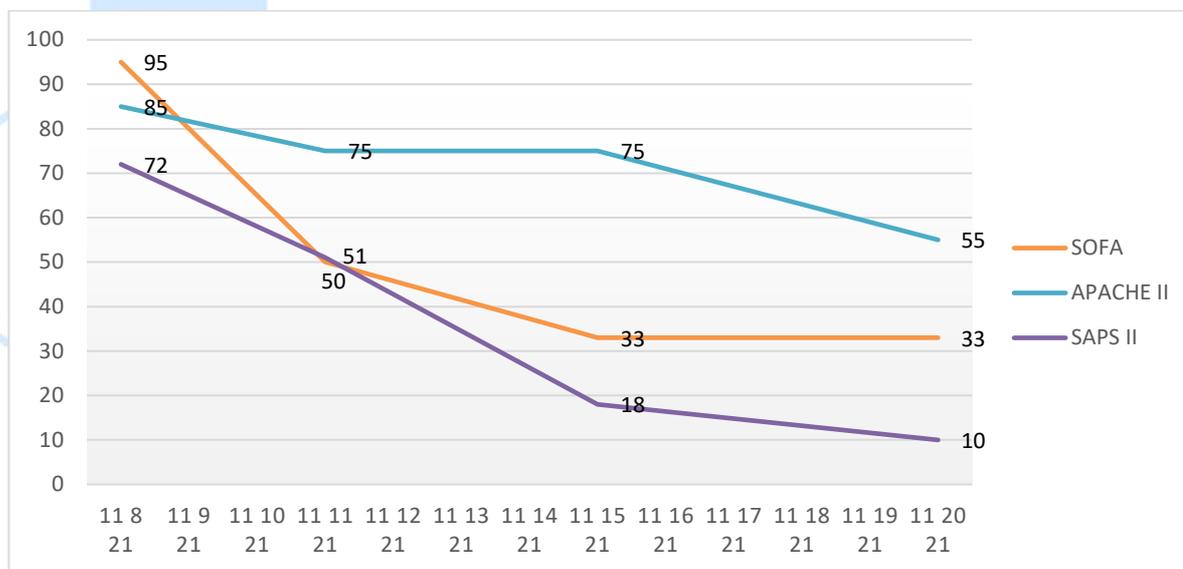
После проведенной диагностической лапароскопии 6 ноября 2021г. – была проведена операция - срединная лапаротомия, дренирование сальниковой сумки, брюшной полости, забрюшинной клетчатки.

Послеоперационный диагноз: тотальный инфицированный панкреонекроз с распространением процесса в забрюшинную клетчатку. Сепсис. Осложнения: диффузный фибринозно- гнойный перитонит. Сопутствующая патология: желчекаменная болезнь, хронический калькулёзный холецистит, двухсторонний гидроторакс.

В отделении реанимации больному была продолжена ИВЛ, осуществлена катетеризация v. Subclavia dextra по Сельдингеру. Проводилась антибактериальная, инфузионно- трансфузионная, детоксицирующая терапия с ранней нутриционной поддержкой – полное парентеральное питание с общим калоражем 3 000 ккал, но с высоким (до 1,6 г/кг массы тела) содержанием белка. Этому больному проведены все исследования в полном объеме.

Этапы исследования: исходные данные, через 3, 7, 12 суток после перенесённого оперативного вмешательства.

График № 1. Динамика данных прогнозирования исходов по трём описанным выше шкалам на этапах исследования.



Из представленных данных нетрудно заметить, что по всем трём шкалам исходные проценты (95 – 72 %) прогнозируемой летальности становились ниже через каждые трое суток в процессе осуществляемой терапии, достигнув к 11 – 12 суткам 10 – 55 %, что свидетельствовало о её эффективности.

Таблица № 2. Динамика лейкоцитарного индекса интоксикации, альфа амилазы, С реактивного белка и прокальцитонина на этапах исследования.

Показатель/ Дата	09. 11. 2021 г	12. 11. 2021 г	15. 11. 2021 г	20. 11. 2021 г
ЛИИ	12,7 (3)	10,9	8,4	5,1
Альфа/амилаза, Е/л	48 (13-53)	19,9	34,9	33,8
С-реактивный белок, МЕ/мл	18,9 (<14)	24,8	21,1	15,4
Прокальцитонин, мг/мл	2,17 (<0,05)	1,38	0,94	0,51

Примечание: в скобках приведены нормальные значения изучаемых показателей.

На указанную эффективность осуществляемой терапии указывала динамика приведённых в данной таблице показателей воспаления.

Так ЛИИ к 11 суткам снизился на 60,1%, С- реактивный белок – на 8,5 %.

Прокальцитониновый тест продолжал свидетельствовать о сохраняющемся синдроме системного воспалительного ответа (ССВО), но с явной тенденцией к снижению его интенсивности.

Таблица № 3 Динамика про- и противовоспалительных интерлейкинов.

Интерлейкины	09. 11. 2021	11. 12.11. 2021г	15.11. 2021г	20.11. 2021г
IL-1 бета Pg/ml	19 (<14)	25	20	18
IL – 6 Pg/ml	79,3 (<7)	64	53	44,9
IL – 8 Pg/ml	25,9 (<12)	29,35	26,4	21,0
IL – 10 Pg/ml	9,9 (,8)	17,33	14,88	13,7

Примечание: в скобках приведены нормальные значения изучаемых показателей.

Наиболее показательной была динамика про- и противовоспалительных интерлейкинов в процессе комплексной терапии с включением Улинастатина.

Провоспалительные интерлейкины (цитокины) IL-1, IL-6, IL-8 к 11 суткам снизились на 5,3%, 43,4 %, 19 % соответственно, но все они ещё превышали нормальное значение. Значения противовоспалительного IL-10 (антицитокин) на всех этапах были выше исходных значений.

Все указанное с очевидностью подтверждало позитивную роль Улинастатина в блокировании цитокинового каскада.

Таблица № 4. Динамика данных коагулограммы на этапах исследования.

Примечание: в скобках приведены нормальные значения изучаемых

ПОКАЗАТЕЛЬ /ДАТА	09. 11. 2021 г	12. 11. 2021 г	15. 11. 2021 г	20. 11. 2021 г
Протромбин. время, сек	16,2 (12-15)	12,9	13,4	16,5
ПТИ ,%	63 (75-120)	90	84	61
МНО	1,38 (0,8-1,25)	1,08	1,13	1,32
АЧТВ, сек	32 (25-43)	35	39,5	38,3
Фибриноген, мг/дл	580 (200-400)	587	434	404
Д-димер, нг/мл	978 (<285)	1025	649	306

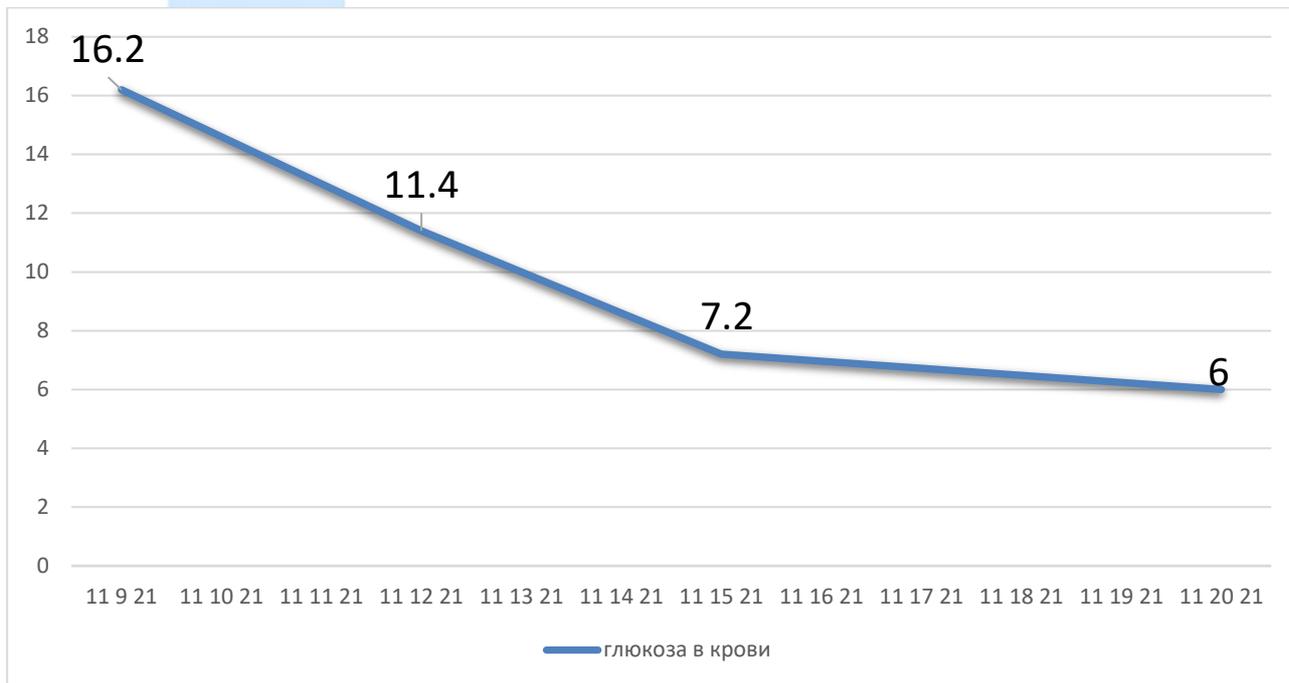
показателей.

Интересной была динамика показателей коагулограммы, которые на протяжении проводимой терапии указывали на наличие ДВС-синдрома второй стадии, так как носили разнонаправленный характер.

Так, если протромбиновое время, ПТИ свидетельствовали о повышении активности антисвертывающей системы крови, то значения фибриногена, Д-димера говорили о продолжающемся внутрисосудистом тромбообразовании.

Указанные обстоятельства и послужили поводом отказаться от гепаринотерапии в связи с опасностью кровотечения из некротизированных тканей забрюшинного пространства.

График № 2 : Динамика глюкозы в крови.



Что касается динамики изменений концентрации глюкозы в крови, то после исходной гипергликемии уже к шестым суткам она достигла субнормальных значений. К 11 суткам значения глюкозы в плазме крови нормализовались без дальнейшего снижения.

Первоначальная дозировка улинастатина составляла по 100 000 единиц три раза в день внутривенно на физ. растворе.

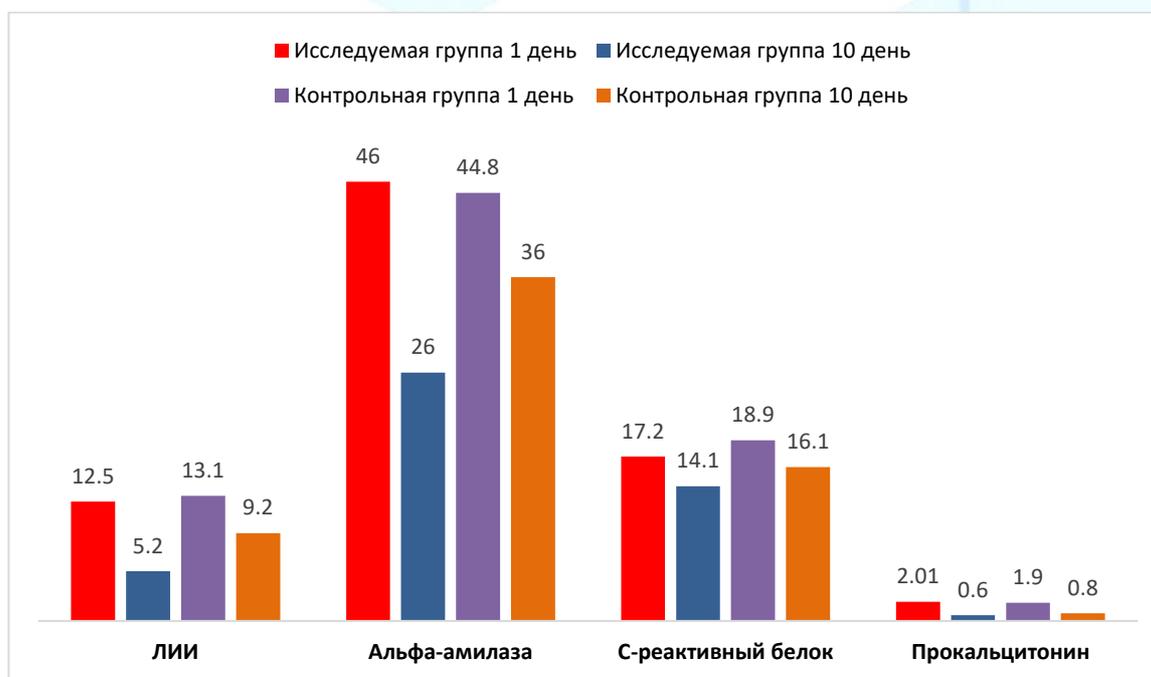
В связи с остающимися высокими титрами провоспалительных интерлейкинов, значение С-реактивного белка и показателей прокальцитонинового теста, а также обильным творожистым отделяемым из дренажей на третьи сутки дозировка улинастатина увеличена до 200 000 единиц два раза в день, что сказалось в последующем положительно на изучаемые показатели (см. 7 сут.).

Трёхсуточный перерыв в введении препарата вновь увеличил концентрацию Пб, 8 и количество отделяемого из дренажей с ослаблением перистальтики кишечника, что заставило возобновить введение препарата в дозе 200 000 единиц три раза в сутки внутривенно капельно. В течение последующих трех суток значительно сократились выделения из дренажей, возобновилась хорошая перистальтика кишечника при положительной общей клинической картине. При УЗИ исследовании органов брюшной полости, жидкости в брюшной полости практически не отмечалось.

На 11-й 12-й день были удалены дренажи, больной вертикализирован, активизирован, переведён на самостоятельное дыхание через трахеостомическое отверстие (трахеостомия была выполнена на третьи сутки после операции).

Больной был переведён в хирургическое отделение, где на третьи сутки скончался от острой дыхательной недостаточности, вызванной субмассивной тромбоэмболией легочной артерии, несмотря на то, что при поступлении и на четвёртые сутки дуплексное сканирование глубоких вен нижних конечностей не выявило наличие тромботических изменений. По всей видимости, ТЭЛА произошла из травмированных вен таза и забрюшинного пространства. Описание наводит на мысль, что при указанных состояниях эластичное бинтование нижних конечностей, их возвышенное положение недостаточно для профилактики тромбозов глубоких вен нижних конечностей и таза. Необходимо назначение низкомолекулярных гепаринов несмотря на возможность кровотечения из самоперевариваемых тканей.

График № 3. Сравнение динамики показателей воспаления в обеих группах.



На данном графике показана более положительная динамика нормализации показателей воспаления в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой. Достоверность: $p^* < 0,05$.

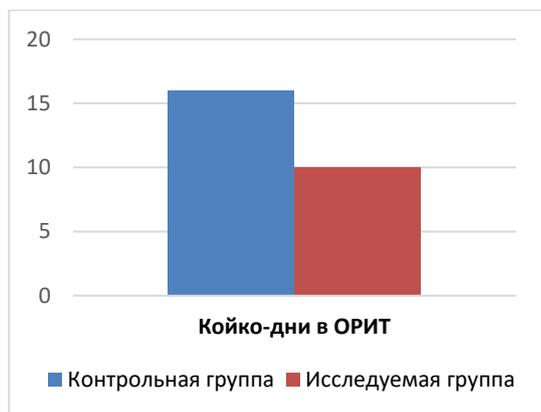


График №4. Сравнение пребывания больных обеих групп в ОРИТ.



График №5. Сравнение летальности больных в обеих группах

При сравнении итоговых значений изучаемых показателей в контрольной и исследуемой группах получены следующие данные: продолжительность пребывания больных в ОРИТ составило 16 и 10 суток, а летальность 67,2% и 16,6 % соответственно.

Выводы:

Данное исследование с очевидностью свидетельствует об эффективности Улинастатина при тяжелом остром панкреатите и сепсисе, оказывая патогенетически направленное действие

Использование Улинастатина (ингибитор сывороточных протеаз) в раннем послеоперационном периоде при панкреонекрозе повышает выживаемость больных, сокращая их пребывание в ОРИТ и в стационаре.

Считаем необходимым у больных с панкреонекрозом осуществлять комплексную профилактику тромбоземболических осложнений с обязательным использованием НМГ, мониторингом гемостаза, несмотря на высокую опасность кровотечения из деструктивных тканей поджелудочной железы, забрюшинной клетчатки, так как только физические методы профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей, таза и забрюшинной клетчатки малоэффективны.

Продолжающиеся исследования в нашей клинике по использованию улинастатина у больных с острым панкреатитом и сепсисом различной этиологии позволили включить его в алгоритм лечения подобных больных.

Используемая литература:

1. Munigala S, Yadav D. Case-fatality from acute pancreatitis is decreasing but its population mortality shows little change. *Pancreatology*. 2016; 16(4): 542-550.
2. Kurti F, Shpata V, Kuqo A, Duni A, Roshi E, Basho J. Incidence of acute pancreatitis in Albanian population. *Mater Sociomed*. 2015; 27(6): 376-369.
3. Karakayali FY. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(37): 13412-13423.
4. Styazhkina SN, Sitnikov VA, Ledneva AV. Acute destructive pancreatitis in urgent surgery. *Bulletin of Saint Petersburg University*. 2010; 5: 354-355. Russian (Стяжкина С.Н., Ситников В.А., Леднева А.В., Варганов М.В. Острый деструктивный панкреатит в urgentной хирургии // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2010. No 5. С. 354- 355)
5. Brekhov EI, Kalinnikov VV, Korobov MV, Sychov AV, Abrosov AE. Acute pancreatitis, problem overview. *Kremlin medicine. Clinical Bulletin*. 2015; 3: 166-174. Russian (Брехов Е.И., Калинин В.В., Коробов М.В., Сычев А.В., Абросов А.Е. Острый панкреатит, взгляд на проблему. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2015. No 3. С. 166-174)
6. Ostrovskiy VK, Makarov SV, Smol'kina AV, Alimova RI, Nurtdinova GI, Frolov AI, et al. Pancreatic necrosis is the main cause of mortality from peritonitis outside the hospital. *Modern Problems of Science and Education*. 2015; 1-1: 1313. Russian (Островский В.К., Макаров С.В., Смолькина А.В., Алимова Р.И., Нуртдинова Г.И., Фролов А.И. и др. Панкреонекроз – основная причина летальности при перитоните у умерших вне стационара // Современные проблемы науки и образования. 2015. No 1-1. С. 1313)
7. Kokosis G, Perez A, Pappas TN. Surgical management of necrotizing pancreatitis: an overview. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(43): 16106-16112.
8. Borodin NA, Maltceva OV, Gibert BK, Zaitcev EJ. Modern approaches to treatment of destructive forms of pancreatitis, ways to reduce mortality. *Medical Science and Education of the Ural*. 2015; 16: 2-1(82): 70-73. Russian (Бородин Н.А., Мальцева О.В., Гиберт Б.К., Зайцев Е.Ю. Современные подходы в лечении деструктивных форм панкреатита, пути снижения летальности // Медицинская наука и образование Урала. 2015. Т. 16, No 2-1 (82). С. 70-73)
9. Imaeva AK, Mustafin TI, Sharifgaliev IA. Acute destructive pancreatitis. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2014; 131(8): 14-20. Russian (Имаева А.К., Мустафин Т.И., Шарифгалиев И.А. Острый деструктивный панкреатит // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. Т. 131, No 8. С. 14-20)
10. Stjazhkina SN, Protopopov VA, Darovskih AA, Akimov AA. Mortality from acute pancreatitis in Udmurt Republic for the period 2012-2015. *Journal of Scientific Articles Health and Education in the XXI Century*. 2017; 19(9): 119-121. Russian

- (Стяжкина С.Н., Протопопов В.А., Даровских А.А., Акимов А.А. Смертность от острого панкреатита в Удмуртской республике за период 2012-2015 года // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19, No 9. С. 119-121)
11. Tarasenko VS. Quality of life and long-term treatment results of patients with acute pancreatitis. PhD Thesis Abstract. Saratov, 2007. 18 p. Russian (Тарасенко В.С. Качество жизни и отдалённые результаты лечения больных острым панкреатитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2007. 18 с.)
 12. Oganesyán AV. Complex treatment of common purulent necrotic complications of acute destructive pancreatitis. PhD Thesis Abstract. Stavropol, 2012. 20 p. Russian (Оганесян А.В. Комплексное лечение распространённых гнойно-некротических осложнений острого деструктивного панкреатита: автореф. дис. канд. мед. наук. Ставрополь, 2012. 20 с.)
 13. Pongprasobchai S, Vibhatavata P, Apisarnthanarak P. Severity, Treatment, and Outcome of Acute Pancreatitis in Thailand: The First Comprehensive Review Using Revised Atlanta Classification. Gastroenterol Res Pract. 2017; 2017: 3525349.
 14. Cruz- Santamaria D.M., Toxonera C., Giner. M. 2012. Cruz-Santamaría DM, Taxonera C, Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. World J Gastrointest Pathophysiol. 2012; (3): 60-70.
 15. С.И. Ситкин с авторами 2015 г.
 16. Arit A. et al, 2014.
 17. Yang N., Hao J., Zhang D. Hierarchical SnS 2/SnO 2 nanoheterojunctions with increased active-sites and charge transfer for ultrasensitive NO 2 detection J Hao, D Zhang, Q Sun, S Zheng, J Sun, Y Wang Nanoscale 10 (15), 7210-7217
 18. Zagoo J.Y. et al 2018 г.
 19. Sjöberg E.M. Fries E. Biosynthesis of bikunin (urinary trypsin inhibitor) in rat hepatocytes EM Sjöberg, E Fries Archives of biochemistry and biophysics 295 (1), 217-222
 20. Balducek M. et al 2000.
 21. Zinder A., Russel J.A. 2014
 22. Pan Y. et al., Afr J Tradit Complement Altern Med., (2017) 14 (6): 90-101