

РАННАТА ИМУНОСУПРЕСИЯ В ПРОГНОЗА НА ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР ПАНКРЕАТИТ

Г. Минков¹, К. Халачева², Е. Димитров¹, Е. Енчев¹, С. Николов¹, А. Петров¹, Й. Йовчев¹

1 КЛИНИКА ПО ХИРУРГИЧНИ БОЛЕСТИ, УМБАЛ-АД СТАРА ЗАГОРА, БЪЛГАРИЯ

2 КАТЕДРА ПО МОЛЕКУЛЯРНА БИОЛОГИЯ, ИМУНОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКА ГЕНЕТИКА, МФ НА ТРАКИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ СТАРА ЗАГОРА, БЪЛГАРИЯ

Автор за кореспонденция: д-р Георги Минков, дм – Клиника по хирургични болести УМБАЛ-АД Стара Загора, ул. Столетов 2, 6000, България, e-mail: jogi85@abv.bg

Резюме

ВЪВЕДЕНИЕ: Деликатният баланс на проинфламаторна с имunosупресивна реакция определя протичането и усложненията при пациенти с остър панкреатит (ОП). Имunosупресията започва от първия ден на заболяването, паралелно с проинфламаторната реакция, а ранната детекция на нейните маркери биха се използвали ефективно в прогнозата на заболяването.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ: При 76 пациенти с ОП анализирахме моноцитната експресия на HLA DR при приема (HLA DR 1) и на 48я час (HLA DR 2) и отнесохме тези стойности към прогнозата на заболяването.

РЕЗУЛТАТИ: Тридесет и девет (51,3%) бяха с лек ОП, 20 (26,3%) със средно-тежък ОП и 17 (22,4%) бяха с тежко протичане. Двадесет и един (27,6%) развиха органна недостатъчност (ОН), а при 32 (42,1%) се намери локално усложнение. Установихме значима разлика между нивата на HLA DR 1 и HLA DR 2 при пациенти с тежък ОП ($p = 0,000$ и $p = 0,000$ съответно). Прагови стойност за тежко протичане за HLA DR 1 и HLA DR 2 бяха 50,8% (AUC – 0,700) и 43,35% (AUC – 0,800) съответно. Пациентите развили ОН имаха значително по-ниски нива на HLA DR 1 и 2 ($p = 0,005$ и $p = 0,007$ съответно). Значима зависимост намерихме между нивата на HLA DR 1 и HLA DR 2 и развитието на панкреасна некроза ($p = 0,004$, $p = 0,000$ съответно).

ИЗВОД: Нивата на HLA DR моноцитната експресия определени при приема и на 48я час имат значима роля в прогнозата на пациенти с ОП.

Ключови думи: *Остър панкреатит, прогноза, HLA-DR*

Въведение

Острият панкреатит остава нерешен проблем в съвременната хирургия и реанимация. Европейски проучвания съобщават за честота от 20 до 70 случая на 100, 000 и редуция на смъртността с въвеждането на съвременните терапевтични стратегии (1,2). Липсата на специфична терапия определя стремежа към максимално ранно стартиране на редица терапевтични мероприятия с цел редуция на болестността и смъртността. Banks et al. определя първите 48 – 72 часа като „оптимален терапевтичен прозорец“. Стремежът към ранна прогноза и навременна оценка на пациенти с ОП датира от 1974 година, когато Ranson et al. въвежда критерии, които да определят необходимостта от интензивни грижи и оперативно лечение. В протоколът за поведение на остър панкреатит от 2013 година Tenner S. et al. препоръчват използването на единични маркери за прогноза. (3,4,5). Целта на нашето проучване е да се преоцени клиничното значение и прогностичната роля на процента моноцитна експресия на HLA-DR изследван в периферна кръв на пациенти с остър панкреатит.

Материали и методи

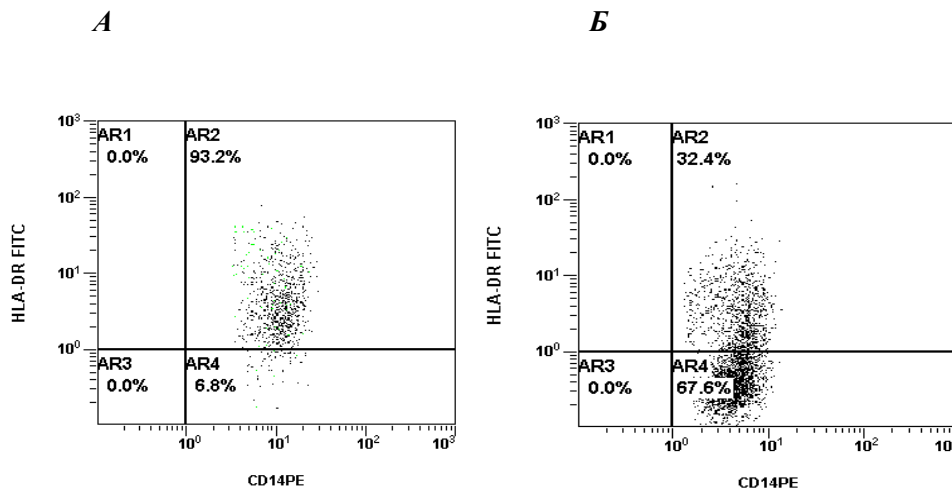
За периода 2014 –2018 година 76 болни с остър панкреатит бяха лекувани в УМБАЛ-АД „Проф. Ст. Киркович” град Стара Загора. Средната възраст в групата беше 62,9 (CI 95% - 59,18 – 66,65) с медиана 65,5 (SD – 15,88). Всички пациентни отговаряха на диагностичните критерии за остър панкреатит (ОП) – остра болка в горната част на корема, амилаза и липаза 3-пъти над референтната стойност за лабораторията и УЗД и/или КАТ данни за локални промени в жлезата. В нашата група 37 (48.7%) бяха жени и 39 (51.3%) мъже. Етиологичната причина за възникване на заболяването беше алкохолна злоупотреба при 17 (22.4%); при 51 (67.1%) открихме калкулоза в жлъчен мехур; при 8 пациенти (10.5%), причината беше хипертриглицеридемия, онкологично заболяване или травма и при трима пациента първичната причина не се установи (идиопатичен). Диференцирахме тежестта според приетата класификация на Banks et al. /3/ В изследваната група 39(51.3%) от пациентите бяха с лек остър панкреатит (ЛОП), 20 (26.3%) имаха средно-тежък остър панкреатит (СТОП) и 17 (22.4%) развиха тежък остър панкреатит (ТОП). Локалните усложнения (ЛУ) класифицирахме на база КАТ с венозно контрастиране след 3ти ден от началото и след 20ти ден на база предложената класификация от Banks et al. 2012 revised Atlanta Classification /3/. В изследваната група 40 (52.6%) от пациентите бяха с едематозен ОП (липсваше ЛУ), 11 (14.5%) имаха остра перипанкреасна колекция без некроза (ОПК) и and 25 (32.9%) имаха данни за некроза определена като остра некротична колекция и остра перипанкреасна некроза (ОНК). Единадесет от тях имаха данни за инфект-некроза (ИН) (14.5%). Средният период до появата на ИН от началото на заболяването беше 24.4 (95% [CI], 10.2–32.6 дни; SD, 14 дни). Оперативно лечение се наложи при всички пациенти с ИН (14.5%). Смъртността в изследваната група беше 9.2% (n = 7). Шест от тези пациенти загинаха преди 14я ден с клиничната картина на МОН. Разпределението по пол, етиология, тежест, ОН, ЛУ, ИН и смъртността в изследваната от нас група са представени в Таблица 1.

	<i>n (%)</i>	<i>Sev1, n (%)</i>	<i>Sev2, n (%)</i>
Пол			
<i>М</i>	39 (51.3)	28 (71.8)	11 (28.2)
<i>Ж</i>	37 (48.7)	31 (83.8)	6 (16.2)
Етиология			
<i>Алкохолен</i>	17 (22.4)	12 (70.6)	5 (29.4)
<i>Билиарен</i>	51 (67.1)	41 (80.4)	10 (19.6)
<i>Друг</i>	8 (10.5)	6 (75)	2 (25)
Тежест			
<i>ЛОП</i>	39 (51.3)	39 (100)	-
<i>СТОП</i>	20 (26.3)	-	20 (54)
<i>ТОП</i>	17 (22.4)	-	17 (46)
ОН, n=28			
<i>Преходна</i>	11 (39.3)	-	11 (100)
<i>Персистираща</i>	17 (60.7)	-	17 (100)
ЛУ			

<i>Без ЛУ</i>	40 (52.6)	40 (100)	-
<i>Остра перипанкреасна колекция</i>	11 (14.5)		11 (100)
<i>Остра некротична колекция</i>	25 (32.9)		25 (100)
<i>Инфект-некроза/Дебридман</i>	11 (14.5)		11 (100)
<i>Смъртност</i>	7 (9.2)		7 (100)

Таблица 1 Характеристика на пациентската група

За оценка на моноцитната дисфункция беше проведено флоуцитометрично определяне на нивата на експресия на CD14 и HLA-DR, определени като процент позитивни клетки в периферна кръв. За извършването на флоуцитометрията използвахме 5мл. цяла кръв, в епруветка с EDTA. Като резултата получавахме в рамките на 2 часа **Фиг 1.**



Фигура 1. Моноцитна HLA-DR експресия определена флоуцитометрично в периферна кръвна пациент с ЛОП - CD14 vs HLA-DR двойна хистограма, гейтирана на CD14+ моноцити, позволяваща гейтиране на CD14⁺HLA-DR⁺ моноцити – 93.2% (AR2). Моноцитна HLA-DR експресия определена флоуцитометрично в периферна кръв на пациент с ТОП - CD14 vs HLA-DR двойна хистограма, гейтирана на CD14⁺ моноцити, позволяваща гейтиране за CD14⁺HLA-DR⁺ моноцити – 32.4% (AR2).

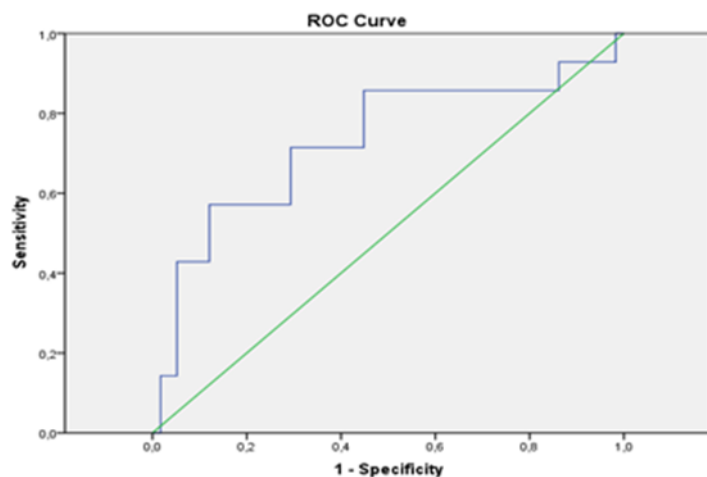
Резултати

Прогностичното значение на CD14+ HLA-DR+ (mHLA-DR)

Нивата на показателя при приема бяха значително по-ниски при пациентите с ТОП (ANOVA p-0,000). Прагова стойност в прогнозата на ТОП определихме 50,8% AUC - ,728; чувствителност 72% и специфичност 72%. Таблица 2, Фиг. 2

ТЕЖЕСТ	ТЕЖЕСТ	Sig.	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
ЛОП	СТОП	,001	67,894	264,379
	ТОП	,000	91,487	310,297
СТОП	ЛОП	,001	-264,379	-67,894
	ТОП	,577	-88,928	158,439
ТОП	ЛОП	,000	-310,297	-91,487
	СТОП	,577	-158,439	88,928

Таблица 2 - Асоциация на CD14+HLADR+ с тежестта на ОП



Фигура 2 ROC -крива за определяне праговата стойност на CD14+HLADR+

Въпреки значимата асоциация на маркера с развитието на ЛУ ($p = 0,000$ ANOVA), не се установи значима разлика в нивата на CD14+ HLA-DR+ при пациенти с ЛУ без некроза и тези, които имаха некроза ($p=0,188$). Значима асоциация с ОН на CD14+HLA-DR+ ($p= 0,005$ T-TEST/ Mean неразвили ОН -62.6%;с ОН-47%). Болните с оперативен дебридман имаха значително по-ниски нива на CD14+ HLA-DR+ на нулев ден ($p=0,02$). Не намерихме асоциация с изхода ($p = 0,274$ T-test). На 48-я час установихме значително по-ниски нива на CD14+ HLA-DR+ при пациенти с ТОП сравнени с тези при ЛОП ($0,000$ T-test) и липса на значима разлика между СТОП и ТОП ($p=0,319$ T-test). Установихме значима зависимост на показателя с ОН ($p=0,007$ T-test) и необходимостта от оперативно лечение ($p=0,005$ T-test). Стойности на CD14+HLA-DR+ при болните развили ЛУ бяха по-ниски от тези без ЛУ ($p=0,000$). Но нивата на CD14+HLA-DR+ нямаха разлика при болните с ЛУ без некроза и тези с некроза ($p=0,149$ T-test). Нивата на CD14+HLA-DR+ на 48-я час нямаха значима зависимост със смъртността ($p=0,373$ T-test). **Таблица 3, Таблица 4**

	Area	As Sig.b	95% CI		Чувствителнос m	Специфичнос m	Cut-off
			LB	UB			
ТЕЖЕСТ	,800	,001	,639	,962	84%	80%	43,35%
ОН	,765	,007	,560	,926	77%	80%	43,35%
ЛУ	,838	,000	,723	,953	84%	75%	43,35%
ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ	,808	,008	,560	1,000	86%	83%	43,35%

Таблица 3- Определяне на прагова за CD14+HLADR+ в прогнозата на пациенти с ОП

		ТЕЖЕСТ			ОН		ЛУ			Оперативно лечение	
		ЛОП	СТО П	ТО П	Без ОН	С ОН	Без ЛУ	ЛУ без некроза	некроз а	БЕЗ	С
mHLA- DR >43,35 %	Брой	35	11	2	45	3	36	5	7	47	1
	mHLA -DR %	72,9	22,9%	4,2%	93,8	6,3	75,0	10,4%	14,6%	97,9	2%

Таблица 4 - Разпределение на изследваната група според определената прагова стойност на CD14+HLADR+

Дискусия

Липсата на специфично лечение и редуцията на болестността и смъртността от навременните терапевтични мероприятия определят ранната прогноза като ключова стъпка в поведението на ОП. Въпреки поставените критерии за поведение от последните протоколи в резултатите от съвременните проучвания на заболяването показват липсата на консенсус за обема необходими инфузии, АП, хранителната стратегия т.е невъзможност за унифициран подход при всички болни с ОП. Последните стандарти за поведение определиха интензивно инфузионно лечение (5-10мл/кг/час) в първите часове на заболяването, но остава въпросът дали при всички болни това е необходимо и дали при коморбидни (ХССН, ХБН, хронични пулмопатии и др.) болни този подход ще е наистина лечебен. От друга страна ниската смъртност при болни с обширна некроза се е определило именно от този ранен интензивен подход. Освен това въвеждането на критерии за оперативна намеса и навременната детекция на инфект-некрозата позволиха и късният оперативен дебридман асоцииращ се с ниска смъртност. Факт е обаче, че не във всички лечебни структури този подход се използва, въпреки което при една част от болните това не води до висока морбидност и смъртност. Всичко това определя стремежът към индивидуализиране на лечебните мероприятия, чрез диференциране на високо рискови групи използвайки критерии за ранна прогноза. Първите часове от стартирането на оплакванията са определящи за ефекта от започнатото лечение. Правилно подбран подход при заболяването в този период се асоциира с най-ниска болестност и смъртност. Поради тази причина насочихме нашите усилия в определянето на прогностични показатели в първите 48 часа, като използвахме тези маркери като критерий за определяне на ранния терапевтичния подход. Всички болни, които хоспитализирахме с данни за ОН бяха определени като високо рискови и много от тях бяха лекувани в звена за интензивно лечение, но имаше една група болни, които постъпиха без ОН или само с дискретна дисфункция, или с плеврален/ни излив/и без ДН, при които в следствие заболяването

протече усложнено с развитие на системни, локални усложнения и при повечето се наложи оперативно лечение. Именно тази група болни изисква прогностичен подход, който да определи стартиране на навременни терапевтични мероприятия.

Освен това до момента липсват адекватни данни за маркери, които да осигурят оценката от приложената терапия и да бъдат критерий за промяна. В изследваната от нас група като индикатор за редукция на инфузионния обем и скорост бяха САН над 80 mmHg, постигната адекватна диуреза, редукция на mHLA-DR до 48-я час. При тези болни с малки дози (5-10 мг) бримков диуретик постигахме ранен отрицателен баланс и нито един от тях не разви персистираща ОН в хода на заболяването т.е класифицирахме като СТОП.

През годините редица системи са анализирани, като част от тях са включвани в протоколите определящи лечението на заболяването. Редица единични маркери, участващи в утвърдените системи и/или използвани самостоятелно са разглеждани като независими прогностични показатели. Най-вероятно поради динамичното протичане на заболяването и променливите разбирания за поведение, все още няма унифицирани показатели или система, която да притежава необходимите качества за комплексната прогноза при тези болни. Предложената от Banks PA et al. в ревизираната класификация на Атланта Modified Marshall Score е лесно приложима система, позволяваща оценката на ОП, но поради трудно определената прагова стойност и остава несигурна в прогнозата на заболяването. Нито една от предложените системи не се характеризира с достатъчна ефективност в комплексната прогноза на заболяването. Поради тази причина разгледахме прогностичното значение на редица рутинно използвани показатели и някои имунологични маркера. При анализа на получените резултати от изследваните имунологични маркери установихме, че проинфламаторната и антиинфламаторната реакция са ранно започващи паралелни процеси, протичащи в деликатен баланс. Нарушението в баланса и последващото превалиране на SIRS или имunosупресия се асоциира с усложнено протичане, висока болестност и смъртност. Критерии за баланса в протичането на тези два имунологични синдрома може да бъде процента на моноцитна експресия на HLA-DR и серумните нива на CRP. Всеки един от тези маркери имаше значима прогностична роля в изследваната от нас група като динамичното проследяване на експресията им беше критерий за протичането на заболяването и прогностичен за изхода. Изработването на панел и добра колаборация с имунологичната лаборатория определи получаването на резултат до 2-ри час от взимането на пробата, което определя лесната клинична приложимост на тези маркери, а комбинирането им с рутинно използвани клинично-лабораторни показатели би довело до по-висока информативност. Така или иначе смъртността в изследваната от нас група беше едва 9,7 % (седем болни), което определя необходимостта от преразглеждане в по-голяма група.

Изводи

Нивата на HLA DR моноцитната експресия определени при приема и на 48я час имат значима роля в прогнозата на пациенти с ОП.

Литература

1. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. Nov 2012;143(5):1179-1187 e117 1173

Science & Technologies

2. Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Trends and forecasts of hospital admissions for acute and chronic pancreatitis in The Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:353–358.
3. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. Jan 2013;62(1):102-111
4. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 69-81
5. Scott Tenner , John Baillie , John DeWitt , Santhi Swaroop Vege American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis *Am J Gastroenterol* . 2013; (10): 218