

УДК 616.37-002:616-08-031.81:616-056.52
DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2021-1-17>

Особливості лікування тяжкого перебігу гострого панкреатиту у пацієнтів з ожирінням



О. В. Ткачук, А. Б. Кебкало

*Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика, Київ*

Ожиріння — проблема третього тисячоліття. Відомо, що ожиріння є головним чинником розвитку різноманітних захворювань, зокрема гострого панкреатиту — запального ураження підшлункової залози [1—7]. Особи з ожирінням мають потенційно гірший прогноз щодо перебігу хвороби та виникнення ускладнень. У деяких дослідженнях виявлено прямопропорційний зв'язок між збільшенням парапанкреатичної клітковини у пацієнтів з гострим панкреатитом та зростанням індексу маси тіла (ІМТ). Автори також стверджують, що парапанкреатична клітковина має безпосередній токсичний вплив на паренхіму підшлункової залози. Ожиріння саме по собі є прозапальним станом із підвищеним рівнем таких прозапальних цитокінів, як фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіни (ІЛ) 10, 6, 1 β . В основі патогенезу гострого панкреатиту лежить цитокінова реакція і автоліз [1—15]. Таким чином, на тлі сформованої запальної відповіді підсилюється запальна реакція, а вміст прозапальних цитокінів досягає критичного рівня.

Мета роботи — поліпшити результати лікування тяжкого перебігу гострого панкреатиту у пацієнтів з ожирінням та розробити алгоритм комплексного лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для спростування або підтвердження гіпотези ефективності лікування методикою «step-up approach» серед пацієнтів із тяжким гострим пан-

креатитом та ожирінням (середнє значення ІМТ — $37,48 \pm 2,19$ кг/м²) рандомізовано було виділено дві групи. У дослідній групі (n=18) застосовували методу «step-up approach», у контрольній (n = 18) — стандартний алгоритм лікування.

У дослідній групі використовували ранню ресусцитацію Рингера лактатом та улінастатин у перші 5 днів захворювання. Препарат вводили у дозі 200 тис. МО шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 год тричі на добу впродовж 5 днів. На 10-ту добу проводили діагностичну тонкоголкову пункцію під контролем ультразвукової діагностики (УЗД) з метою контролю флори. Першим етапом оперативного втручання було дренивання під контролем УЗД, другим етапом (за потреби) — лапароскопічна ретроперитонеальна некректомія (ретроперитонеальний відео-асистований дебридмент (VARD)). Відкрите оперативне втручання виконували у разі розвитку абдомінального компартмент-синдрому.

У контрольній групі ресусцитацію проводили 0,9 % розчином натрію хлориду без застосування улінастатину. Першим етапом оперативного втручання було дренивання під контролем УЗД, другим етапом — оперативне втручання в обсязі традиційної серединної лапаротомії із формуванням лапаростоми.

Апробацію гіпотези здійснювали під контролем рівня прокальцитоніну та С-реактивного білка (С-РБ), ІЛ-1 та ІЛ-6 через 24 і 48 год, 10, 15, 30, 45 та 60 днів. Прокальцитонін і С-РБ обрано на підставі розрахунку відносного ризику (ВР), оскільки рівень С-РБ

Ткачук Ольга Володимирівна, аспірант кафедри хірургії та проктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. E-mail: Tkachukolga19@gmail.com; Кебкало Андрій Борисович, д. мед. н., професор кафедри хірургії та проктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. E-mail: andkebkalo@gmail.com.

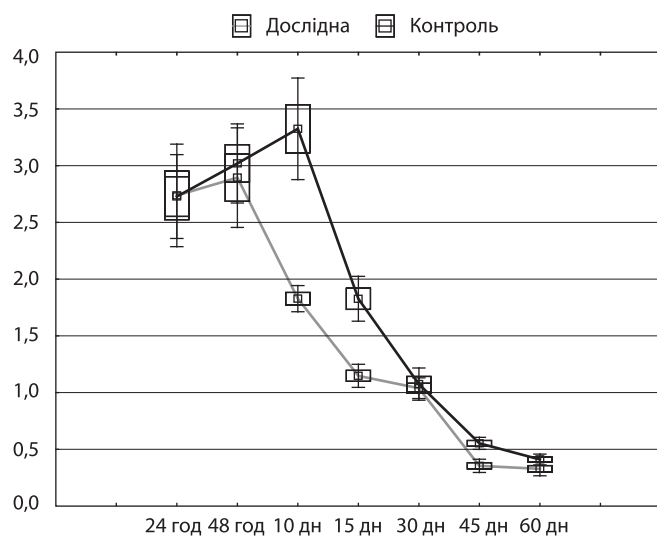


Рис. 1. Динаміка рівня прокальцитоніну у пацієнтів з ожирінням

> 200 мг/л свідчив про збереження важкого перебігу захворювання (BP 2,07; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,65–2,59; $p = 0,01$), а збільшення вмісту прокальцитоніну > 1,8 нг/мг було предиктором розвитку інфекції (BP 2,27; 95 % ДІ 1,083–4,769; $p = 0,02$).

Статистичне обчислення отриманих результатів проводили за допомогою електронних таблиць Excel 8.0 (Microsoft, США) і статистичної програми Statistica 10 (Microsoft, США). Для перевірки гіпотези про нормальний розподіл величин застосовували тест Колмогорова—Смірнова. У разі нормального розподілу варіаційного ряду визначали середньо-арифметичне значення (M), і стандартне відхилення середнього арифметичного значення (SD), якщо дані не підпорядковувалися нормальному розподілу, то визначали мінімальне (min) та максимальне (max) значення, вираховували медіану (Me).

Для порівняння двох незалежних параметричних показників проводили t-тест Стюдента, якщо порів-

нювали декілька незалежних параметричних показників, то використовували простий дисперсійний аналіз із урахуванням числа ступенів свободи (df), при порівнянні двох незалежних непараметричних величин — U-тест Манна—Уїтні, при порівнянні більше двох незалежних непараметричних величин — H-тест Крускала—Уолліса. Відносні показники порівнювали за допомогою χ^2 -тесту.

Взаємозв'язок між значеннями вивчали за допомогою кореляційного аналізу за Пірсоном (у разі нормального розподілу варіаційного ряду) або за допомогою рангових кореляцій за Спірменом (якщо величини не підпорядковувалися нормальному розподілу) із визначенням коефіцієнта кореляції (r).

Для виявлення чинників ризику (конверсії оперативного втручання, післяопераційних ускладнень і летальності) вираховували показник відношення шансів (ВШ) та BP із 95 % ДІ, використовуючи уніваріантний або мультіваріантний регресійний аналіз. Вірогідність виникнення певної події прогнозували методом бінарної логістичної регресії.

Критичний рівень значущості (p) для перевірки статистичних гіпотез приймали рівним 0,05. При значенні $p \leq 0,05$ різницю вважали статистично значущою, при $p \leq 0,01$ — дуже статистично значущою, при $p \leq 0,001$ — максимально значущою.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Застосування ресусцитації розчином Рингера лактату в поєднанні з улінастатином протягом 5 днів сприяло зниженню рівня прокальцитоніну в 1,8 разу ($(2,89 \pm 0,88)$ та $(1,80 \pm 0,23)$ нг/мг, $p = 0,001$, $\alpha = 0,05$). Вміст С-РБ за період застосування улінастатину зменшився на 41,68 мг/л (до $(267,28 \pm 114,11)$ і $(225,6 \pm 84,9)$ мг/л, $p = 0,01$, $\alpha = 0,05$).

Наявність двох незалежних вибірок дає змогу провести оцінку ефективності результатів лікуван-

Таблиця 1

Розподіл післяопераційних ускладнень за класифікацією Clavien—Dindo у пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням

Клас	Дослідна група (n = 18)	Контрольна група (n = 18)	p
I		1 (5,56 %)	> 0,05
II	1 (5,56 %)	2 (11,11 %)	> 0,05
IIIa			> 0,05
III b	1 (5,56 %)	3 (16,67 %)	> 0,05
IVa	1 (5,56 %)	1 (5,56 %)	> 0,05
IVb			
V	3 (16,67 %)	6 (33,33 %)	> 0,05

ня. Виявлено статистично значущу різницю за рівнем прокальцитоніну між групами на 10-ту добу (1,83 і 3,32 нг/мг, $p = 0,001$, $\alpha = 0,05$), 15-ту добу (1,15 та 1,83 нг/мг, $p = 0,001$, $\alpha = 0,05$), 45-ту добу (0,35 і 0,55 нг/мг, $p = 0,001$, $\alpha = 0,05$) (рис. 1). Ці показники підтверджують ефект запропонованого методу лікування шляхом зниження ризику інфікування.

Про ефективність раннього емпіричного застосування улінастатину та ресусцитації Рингера лактатом у пацієнтів із тяжким перебігом гострого панкреатиту та ожирінням свідчить статистично значуща різниця за вмістом С-РБ між групами на 10-ту добу ($p = 0,035$, $\alpha = 0,05$) (рис. 2).

Не менш важливим для оцінки впливу того чи того методу на результат лікування є наявність або відсутність ускладнень у післяопераційний період. Для порівняння двох методик лікування використано міжнародну класифікацію Clavien—Dindo (таблиця). Хоча між групами за класами ускладнень не виявлено статистично значущої різниці ($p > 0,05$, $\alpha = 0,05$), у дослідній групі загальна кількість ускладнень становила 6 (33,33 %), у контрольній групі — 13 (72,22 %, $\chi^2 = 4,012$, $p = 0,046$), що свідчить про позитивний вплив методики «step-up approach» на зменшення кількості післяопераційних ускладнень.

Із ускладнень II класу у пацієнтів із тяжким перебігом гострого панкреатиту зареєстровано панкреатичну і товстокишкову норицю, виражену гіпопротеїнемію та диспротеїнемію, яку коригували переливанням колоїдів і парентеральним харчуванням. Виконання VARD дає змогу зменшити втричі кількість ускладнень, які потребують повторних оперативних втручань під загальною анестезією. При відкритому оперативному втручанні збільшення ускладнень класу IIIb пов'язане зі зростанням частки ерозивних кровотеч і параколярних флегмон.

Ускладнення V класу розцінюють як негативний результат лікування. Використання тесту Мак-Немара в дослідній групі підтвердило ефективність лікування методикою «step-up approach» ($\chi^2 = 5,4$, $p = 0,021$). У контрольній групі результат тесту Мак-Немара був статистично не значущим ($\chi^2 = 0,091$, $p = 0,764$), що свідчить про неефективність застосування традиційної методики лікування у пацієнтів із тяжким перебігом гострого панкреатиту та ожирінням.

Тривалість перебування у стаціонарі корелює із наявністю післяопераційних ускладнень. При використанні методики «step-up approach» тривалість перебування в стаціонарі становила в середньому

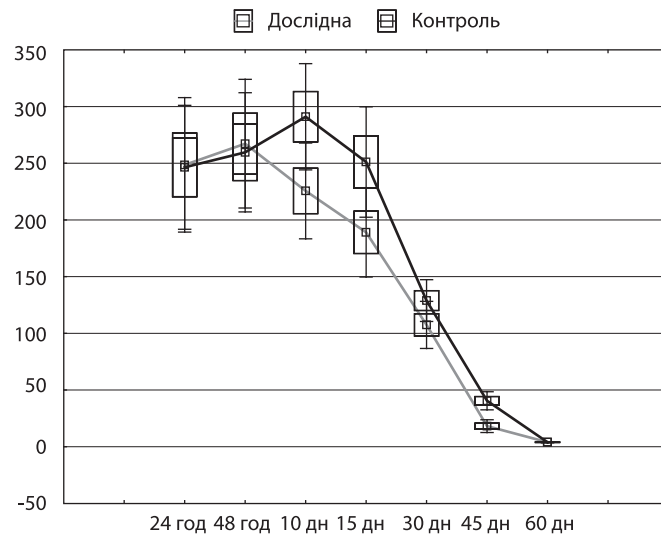


Рис. 2. Динаміка рівня С-реактивного білка у пацієнтів з ожирінням

($49,7 \pm 4,2$) ліжко-днів, у групі порівняння — ($56,67 \pm 5,84$) ліжко-днів ($p = 0,01$, $\alpha = 0,05$). Збільшення тривалості перебування у стаціонарі пов'язане із післяопераційними ускладненнями класу Clavien-Dindo IIIb та IVa. Наявність ускладнення класу IVa передбачає перебування пацієнтів у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. У дослідній групі тривалість перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії становила в середньому ($8,3 \pm 2,6$) ліжко-днів, тоді як у групі порівняння — ($11,3 \pm 3,2$) ліжко-днів ($p = 0,01$, $\alpha = 0,05$).

Внутрішньолікарняна смертність була значно нижчою у групі, котра отримувала улінастатин (16,0 та 69,6 %, $p = 0,0003$, $\alpha = 0,05$). Значно меншою частка пацієнтів із поліорганною недостатністю була у дослідній групі (24,0 і 73,9 %, $p = 0,0005$, $\alpha = 0,05$). Тривалість перебування в стаціонарі становила в середньому ($49,7 \pm 4,2$) ліжко-днів, у групі порівняння — ($56,67 \pm 5,84$) ліжко-днів ($p = 0,01$, $\alpha = 0,05$).

Нами розроблено алгоритм заходів, необхідних у лікувальній тактиці пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням (рис. 3).

Передчасна активація травних ферментів (особливо перетворення трипсиногену на трипсин) в ацинарних клітинах підшлункової залози є ключовою подією в ранньому патогенезі гострого панкреатиту, що призводить до автотравлення підшлункової залози. Це пов'язано з ранньою запальною реакцією в підшлунковій залозі, що характеризується активацією ядерного фактора каппа В (NFκB) та виробленням цитокінів в ацинарних клітинах. Як наслідок, запальні клітини, зокрема нейтрофіли

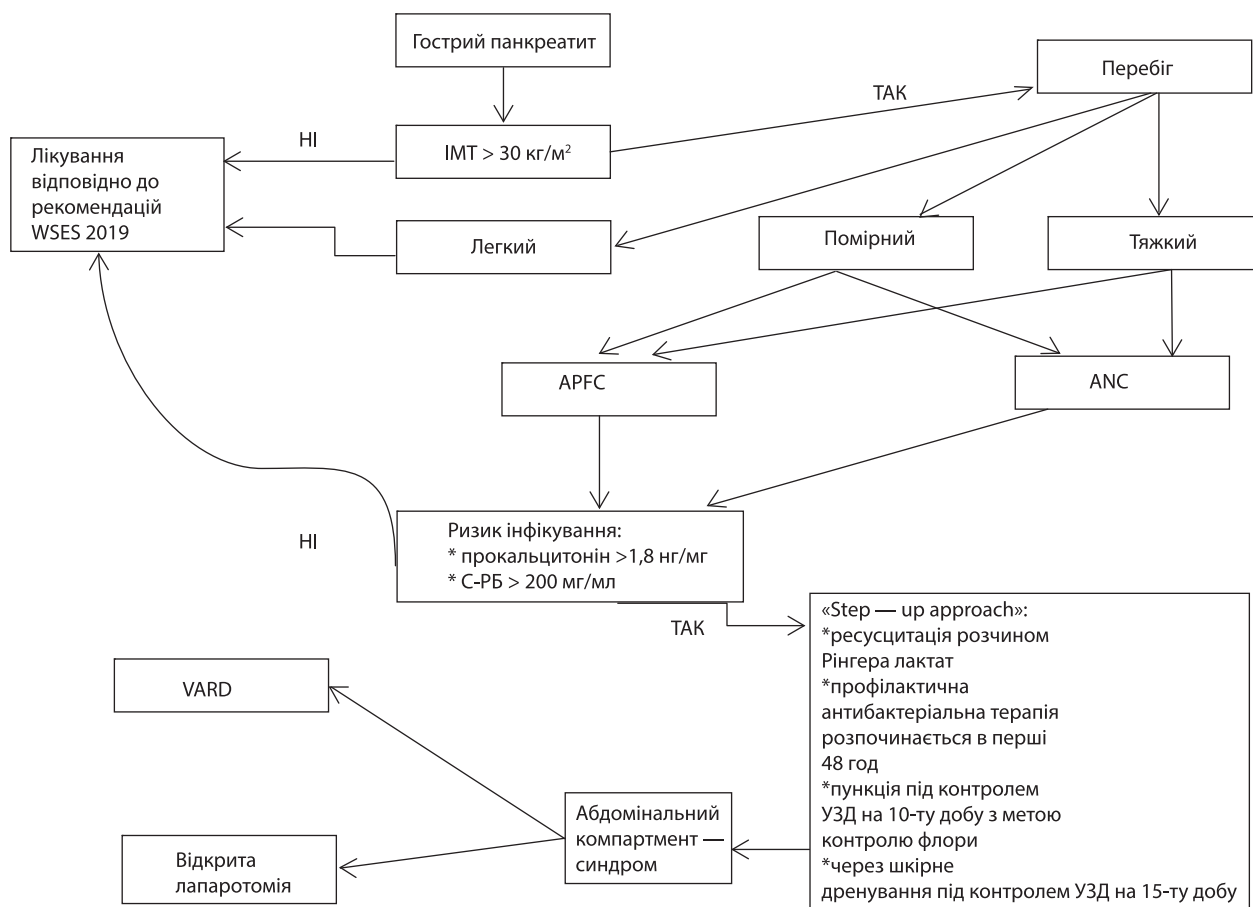


Рис. 3. Діагностично-лікувальний алгоритм (APFC — гостре перипанкреатичне скупчення рідини; ANC — гострий некротичний панкреатит)

і моноцити, активуються та рекрутуються в підшлункову залозу, збільшуючи пошкодження залози, а також запалення.

Нейтрофільні ферменти, які руйнують тканини, особливо еластаза, спричиняють порушення кровоносних судин, що призводить до крововиливу [6, 11, 14, 17, 18]. Іншими наслідками місцевого запалення є активація ендотелію і травма, що спричиняє збільшення судинної проникності, активації коагуляції та рекрутування лейкоцитів, посилюючи запалення та призводячи до системного поширення. Цей процес супроводжується підвищенням рівня цитокінів у системному кровообігу. Вміст прозапальних цитокінів і білків гострої фази в системному кровообігу прямо пропорційно корелює з тяжкістю гострого панкреатиту. Системна дисфункція ендотелію може також виявлятися як дифузна активація згортання крові з клінічно значущими тромботичними ускладненнями. Коагуляція та запалення посилюють один одного, що спричиняє утворення «хибного кола» [2, 6, 16, 19].

Не існує специфічної терапії гострого панкреатиту, спрямованої на запальний каскад або систему коагуляції. Лікування є лише допоміжним і передбачає початкову ресусцитацію рідиною, знеболювальні засоби, підтримку харчування (ентерально або парентерально). Відсутній спосіб лікування, який може зупинити «самоперетравлення» підшлункової залози та зменшити системне запалення. Це зумовлює необхідність пошуку нових варіантів лікування, щоб змінити перебіг захворювання та його наслідки. С. Chen та співавт. указують на потенційну роль таких антипротеаз, як улінастатин, апротинін, нафамостат мезилат та габексат мезилат, у лікуванні гострого панкреатиту. Сприятливий ефект може бути пов'язаний із модуляцією реакції запального цитокіну [20].

Улінастатин інгібує серинові протеази, беручи участь у розвитку запалення (як місцевого, так і системного) та системи коагуляції. До серинових протеаз належать трипсин, тромбін, хімотрипсин, калікреїн, плазмін, еластаза, катепсин G і фактори IXa, Xa,

XIa та XIIa. Улінастатин може сприятливо впливати на прогресування гострого панкреатиту через інгібування цих ферментів. Він діє як засіб імунної модуляції для запобігання дисфункції органів та сприяння гемостазу [21—23]. Завдяки цим властивостям вивчено його роль при сепсисі, гострій травмі легень і черепно-мозковій травмі.

Крім того, улінастатин впливає на запалення, пригнічуючи інфільтрацію нейтрофілів, вивільнення еластази та медіаторів запалення з нейтрофілів, інгібує продукцію ФНП- α , ІЛ-1 та ІЛ-6, можливо, через інгібування сигнального шляху MAPK [22].

S. Tani та співавт. [24] і T. Horano та співавт. [25] продемонстрували, що улінастатин змінював гістологічні пошкодження, зокрема інтерстиціальний набряк, вакуолізацію, некроз і запалення підшлункової залози на експериментальних моделях тяжкого перебігу гострого панкреатиту. Експериментальні дослідження виявили його роль у стабілізації лізосом та мітохондрій, що інгібує внутрішньоклітинне травлення, автоліз і пошкодження тканин. Повідомляють також про потенційне запобігання колокалізації травних ферментів та лізосомних гідролаз. Улінастатин запобігає порушенню енергетичного обміну підшлункової залози [24, 25]. Пізніші експериментальні дослідження [26, 27] також підтвердили сприятливий ефект улінастатину при гострому панкреатиті.

Нещодавній метааналіз 10 досліджень, які оцінили ефект улінастатину в азіатських пацієнтів з гострим панкреатитом, виявив, що сироватковий рівень С-РБ, ІЛ-6 та ФНП- α суттєво знизився після терапії улінастатином [28].

P. Abraham та співавт. [29] у багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні за участю 70 пацієнтів з тяжким гострим панкреатитом виявили значно нижчий рівень смертності у тих, хто отримував лікування улінастатином, порівняно з групою плацебо (відповідно 2,8 та 18,7 %). Вони також повідомили про значно нижчу частоту новоутворених дисфункцій органів у групі улінастатину (34,3 і 90,6 %, $p = 0,003$). Ці висновки підтверджено результатами нашого дослідження.

Тривалість порушення функції підшлункової залози є ключовим чинником, який визначає ризик смерті або місцевих ускладнень при гострому панкреатиті. Органна недостатність часто розвивається на початку перебігу тяжкого панкреатиту. Найпоширенішою дисфункцією органів є дихальна дисфункція, також може постраждати ниркова, печінкова, серцево-судинна, травна, неврологічна, коагуля-

ційна, ендокринна або імунологічна система [4, 30]. Усунення дисфункції органів протягом 48 год свідчить про хороший прогноз [31]. Таким чином, спроби полегшити порушення функції органів на початку гострого панкреатиту можуть поліпшити результат, як показано в нашому дослідженні.

ВИСНОВКИ

Про ефективність запропонованого алгоритму лікування свідчить статистично значуща різниця за рівнем С-реактивного білка між групами на 10-ту добу ($p = 0,035$, $\alpha = 0,05$).

Застосування у дослідній групі VARD як вторинного етапу оперативного втручання є менш травматичним, але дієвим методом ($p = 0,001$, $\alpha = 0,05$), що зменшує загальну кількість ускладнень ($\chi^2 = 4,012$, $p = 0,046$). Оцінка даних до і після лікування виявила ефективність лікування методикою «step-up approach» ($\chi^2 = 5,4$, $p = 0,021$).

Конфлікт інтересів. Автори заперечують конфлікт інтересів при підготовці статті.

Участь авторів: збір, статистична обробка матеріалу, розробка концепції, написання тексту та формулювання висновків — О. В. Ткачук; розробка концепції, формулювання мети, висновків, редагування та вичитка матеріалу — А. Б. Кебкало.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4 Suppl 2):e1-15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063.
2. Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, Olszanecki R, Drożdż R, Kuśnierz-Cabala B. The interplay between inflammation, coagulation and endothelial injury in the early phase of acute pancreatitis: clinical implications. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):354. doi: 10.3390/ijms18020354.
3. Kebkalo Ф, Tkachuk O, Reiti A. Peculiarities of clinical indices, duration and complication of acute pancreatitis in patients with comorbid obesity. *Lviv Clinical Bulletin*. 2019;2(26)–3(27):16–23. doi: 10.25040/lkv2019.02.016
4. Afghani E, Pandol SJ, Shimosegawa T et al. Acute Pancreatitis-Progress and Challenges: A Report on an International Symposium. *Pancreas*. 2015;44(8):1195–210. doi: 10.1097/MPA.0000000000000500.
5. Janisch NH, Gardner TB. Advances in management of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(1):1–8. doi: 10.1016/j.gtc.2015.10.004.

6. Bendersky VA, Mallipeddi MK, Perez A, Pappas TN. Necrotizing pancreatitis: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:345-350. doi: 10.2147/CEG.S99824.
7. Kebkalo A, Tkachuk O, Reyti A. Features of the course of acute pancreatitis in patients with obesity. *Pol Przegl Chir*. 2019;91(6):28-34. doi: 10.5604/01.3001.0013.4147.
8. Arlt A, Erhart W, Schafmayer C, Held HC, Hampe J. Antibiosis of necrotizing pancreatitis. *Viszeralmedizin*. 2014;30(5):318-24. doi: 10.1159/000367948.
9. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
10. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg*. 2016;59(2):128-40. doi: 10.1503/cjs.015015.
11. Meher S, Mishra TS, Sasmal PK, Rath S, Sharma R, Rout B, Sahu MK. Role of biomarkers in diagnosis and prognostic evaluation of acute pancreatitis. *J Biomark*. 2015;2015:519534. doi: 10.1155/2015/519534.
12. Bruno MJ; Dutch Pancreatitis Study Group. Improving the Outcome of Acute Pancreatitis. *Dig Dis*. 2016;34(5):540-5. doi: 10.1159/000445257.
13. Srinivasan G, Venkatakrishnan L, Sambandam S et al. Current concepts in the management of acute pancreatitis. *J Family Med Prim Care*. 2016;5(4):752-8. doi: 10.4103/2249-4863.201144.
14. Huan C, Kim D, Ou P, Alfonso A, Stanek A. Mechanisms of interleukin-22's beneficial effects in acute pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016;7(1):108-16. doi: 10.4291/wjgp.v7.i1.108.
15. Kitagawa M, Hayakawa T. Antiproteases in the treatment of acute pancreatitis. *JOP*. 2007 Jul 9;8(4 Suppl):518-25. PMID: 17625309.
16. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228. doi: 10.1007/s00134-012-2769-8.
17. Surati K, Suthar K, Shah J, Parekh B. A study of recent trends in acute pancreatitis. *Int J Med Sci Public Health*. 2014;3:63-8.
18. Yang ZW, Meng XX, Xu P. Central role of neutrophil in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. *J Cell Mol Med*. 2015;19(11):2513-20. doi: 10.1111/jcmm.12639.
19. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol*. 2008;83(3):536-45. doi: 10.1189/jlb.0607373.
20. Chen CC, Wang SS, Lee FY. Action of antiproteases on the inflammatory response in acute pancreatitis. *JOP*. 2007;8(4 Suppl):488-94. PMID: 17625305.
21. Fries E, Blom AM. Bikunin – not just a plasma proteinase inhibitor. *Int J Biochem Cell Biol*. 2000;32(2):125-37. doi: 10.1016/s1357-2725(99)00125-9.
22. Linder A, Russell JA. An exciting candidate therapy for sepsis: ulinastatin, a urinary protease inhibitor. *Intensive Care Med*. 2014;40(8):1164-7. doi: 10.1007/s00134-014-3366-9.
23. Umeadi C, Kandeel F, Al-Abdullah IH. Ulinastatin is a novel protease inhibitor and neutral protease activator, transplantation proceedings. 2008;40(2):387-389. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.01.034.
24. Tani S, Otsuki M, Itoh H et al. The protective effect of the trypsin inhibitor urinastatin on cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Pancreas*. 1988;3(4):471-6. doi: 10.1097/00006676-198808000-00017.
25. Hirano T, Manabe T. Human urinary trypsin inhibitor, urinastatin, prevents pancreatic injuries induced by pancreaticobiliary duct obstruction with cerulein stimulation and systemic hypotension in the rat. *Arch Surg*. 1993;128(12):1322-9; discussion 1329. doi: 10.1001/archsurg.1993.01420240030004.
26. Maciejewski R, Burdan F, Burski K et al. Selected biochemical parameters and ultrastructural picture of pancreas due to ulinastatin treatment of experimental acute pancreatitis. *Exp Toxicol Pathol*. 2005;56(4):305-311.
27. Wallner G, Solecki M, Ziemiakowicz R, Ćwik G, Dyndor P, Maciejewski R. Morphological changes of the pancreas in course of acute pancreatitis during treatment with Ulinastatin. *Pol Przegl Chir*. 2013;85(3):114-22. doi: 10.2478/pjs-2013-0020.
28. Zhang C, Wang Y, Fu W, Zhang W, Wang T, Qin H. A meta-analysis on the effect of ulinastatin on serum levels of c-reactive protein, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in asian patients with acute pancreatitis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2016;20(3):118-24. doi: 10.1089/gtmb.2015.0192.
29. Abraham P, Rodrigues J, Moulick N et al. Efficacy and safety of intravenous ulinastatin versus placebo along with standard supportive care in subjects with mild or severe acute pancreatitis. *J Assoc Physicians India*. 2013;61(8):535-8. PMID: 24818336.
30. Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Review in basic and clinical gastroenterology. *Gastroenterology*. 2007;132:1127-51. doi:10.1016/j.ggh.2008.05

31. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. Gut. 2004;53(9):1340-4. doi: 10.1136/gut.2004.039883.

РЕЗЮМЕ

Особливості лікування тяжкого перебігу гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням

О. В. Ткачук, А. Б. Кебкало

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ

Мета роботи — поліпшити результати лікування тяжкого перебігу гострого панкреатиту у пацієнтів з ожирінням та розробити алгоритм комплексного лікування.

Матеріали та методи. Пацієнтів із тяжким гострим панкреатитом та ожирінням (середнє значення індексу маси тіла — $37,48 \pm 2,19$ кг/м²) рандомізували на дві групи. У дослідній групі (n = 18) застосовували методику step-up approach, у контрольній (n = 18) — стандартний алгоритм лікування. У дослідній групі використовували ранню ресусcitaцію Рингера лактатом та улінастатин у перші 5 днів захворювання. Препарат вводили у дозі 200 тис. МО шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 год тричі на добу впродовж 5 днів. Першим етапом оперативного втручання було дренивання під ультразвуковим контролем, другим етапом (за потреби) — лапароскопічна ретроперитонеальна некректомія (відеоасистований ретроперитонеальний дебридмент — VARD). Відкрите оперативне втручання виконували у разі розвитку абдомінального компартмент-синдрому. У контрольній групі ресусcitaцію проводили 0,9 % розчином натрію хлориду без застосування улінастатину. Першим етапом оперативного втручання було дренивання під контролем УЗД, другим етапом — оперативне втручання в обсязі традиційної середньої лапаротомії із формуванням лапаростоми.

Результати та обговорення. Застосування ресусcitaції розчином Рингера лактату в поєднанні із улінастатином протягом 5 днів сприяло зниженню рівня прокальцитоніну в 1,8 разу ($2,89 \pm 0,88$) та ($1,80 \pm 0,23$) нг/мг; $p = 0,001$; $\alpha = 0,05$). Вміст С-реактивного білка за період застосування улінастатину зменшився на 41,68 мг/л (до $267,28 \pm 114,11$) і ($225,6 \pm 84,9$) мг/л, $p = 0,01$; $\alpha = 0,05$). Виявлено статистично значущу різницю за рівнем прокальцитоніну між групами на 10-ту добу ($1,83$ і $3,32$ нг/мг; $p = 0,001$; $\alpha = 0,05$), 15-ту добу ($1,15$ та $1,83$ нг/мг; $p = 0,001$; $\alpha = 0,05$), 45-ту добу ($0,35$ і $0,55$ нг/мг; $p = 0,001$; $\alpha = 0,05$). Ці показники підтверджу-

ють ефект запропонованого методу лікування шляхом зниження ризику інфікування.

Висновки. Про ефективність запропонованого алгоритму лікування свідчить статистично значуща різниця за рівнем С-реактивного білка між групами на 10-ту добу ($p = 0,035$; $\alpha = 0,05$). Застосування у дослідній групі VARD як вторинного етапу оперативного втручання є менш травматичним, але дієвим методом ($p = 0,001$; $\alpha = 0,05$), що зменшує загальну кількість ускладнень ($\chi^2 = 4,012$; $p = 0,046$). Оцінка даних до і після лікування виявила ефективність лікування методикою step-up approach ($\chi^2 = 5,4$; $p = 0,021$).

Ключові слова: гострий панкреатит, улінастатин, ожиріння.

РЕЗЮМЕ

Особенности лечения тяжелого течения острого панкреатита у пациентов с ожирением

О.В. Ткачук, А.Б. Кебкало

Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, Киев

Цель работы — улучшить результаты лечения тяжелого течения острого панкреатита у пациентов с ожирением и разработать алгоритм комплексного лечения.

Материалы и методы. Пациентов с тяжелым острым панкреатитом и ожирением (среднее значение индекса массы тела — $37,48 \pm 2,19$ кг/м²) рандомизировали на две группы. В опытной группе (n = 18) применяли методику step-up approach, в контрольной (n = 18) — стандартный алгоритм лечения. В опытной группе использовали раннюю ресусcitaцію Рингера лактатом и улинастатин в первые 5 дней заболевания. Препарат вводили в дозе 200 тыс. МЕ путем внутривенной инфузии в течение 1 ч трижды в сутки в течение 5 дней. Первым этапом оперативного вмешательства было дренирование под ультразвуковым контролем, вторым этапом (при необходимости) — лапароскопическая ретроперитонеальная некрэктомия (видеоассистированный ретроперитонеальный дебридмент — VARD). Открытое оперативное вмешательство выполняли в случае развития абдомінального компартмент-синдрома. В контрольной группе ресусcitaцію проводили 0,9 % раствором натрия хлорида без применения улинастатина. Первым этапом оперативного вмешательства было дренирование под контролем УЗИ, вторым этапом — оперативное вмешательство в объеме традиционной срединной лапаротомии с формированием лапаростоми.

Результаты и обсуждение. Применение ресусцитации раствором Рингера лактата в сочетании с улинастатином в течение 5 дней способствовало снижению уровня прокальцитонина в 1,8 раза ($2,89 \pm 0,88$) и ($1,80 \pm 0,23$) нг/мг; $p = 0,001$; $\alpha = 0,05$). Содержание С-реактивного белка в период применения улинастатина уменьшилось на 41,68 мг/л (до $267,28 \pm 114,11$) и ($225,6 \pm 84,9$) мг/л; $p = 0,01$; $\alpha = 0,05$). Выявлена статистически значимая разница по уровню прокальцитонина между группами на 10-е сутки ($1,83$ и $3,32$ нг/мг; $p = 0,001$; $\alpha = 0,05$), 15-е сутки ($1,15$ и $1,83$ нг/мг; $p = 0,001$; $\alpha = 0,05$), 45-е сутки ($0,35$ и $0,55$ нг/мг; $p = 0,001$; $\alpha = 0,05$). Эти показатели подтверждают эффект предложенного метода лечения путем снижения риска инфицирования.

Выводы. Об эффективности предложенного алгоритма лечения свидетельствует статистически значимая разница по уровню С-реактивного белка между группами на 10-е сутки ($p = 0,035$; $\alpha = 0,05$). Применение в опытной группе VARD как вторичного этапа оперативного вмешательства менее травматичный, но действенный метод ($p = 0,001$; $\alpha = 0,05$), что уменьшает общее количество осложнений ($\chi^2 = 4,012$; $p = 0,046$). Оценка данных до и после лечения выявила эффективность лечения методикой step-up approach ($\chi^2 = 5,4$; $p = 0,021$).

Ключевые слова: острый панкреатит, улинастатин, ожирение.

SUMMARY

Features of treatment of severe acute pancreatitis in obese patients

O. V. Tkachuk, A. B. Kebkalo

Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

The purpose of the work is to improve the results of treatment of severe acute pancreatitis in obese patients and to develop an algorithm for comprehensive treatment.

Materials and methods. Patients with severe acute pancreatitis and obesity (mean BMI 37.48 ± 2.19 kg/m²) were randomized into two groups. In the experimental

group ($n = 18$; step-up approach), early resuscitation with Ringer's lactate solution and ulinastatin in the first 5 days of the disease was used. Ulinastatin was administered at a dose of 200,000 IU by 1-hour intravenous infusion TID for 5 days. The first stage of surgery was a drainage under ultrasound control, the second stage (if necessary) was laparoscopic retroperitoneal necrectomy (video-assisted retroperitoneal debridement — VARD). Open surgery was performed in case of development of abdominal compartment syndrome. In the control group ($n = 18$; standard approach), resuscitation was performed with 0.9 % sodium chloride solution without ulinastatin. The first stage of surgery was drainage under ultrasound control, the second stage was traditional median laparotomy with laparostomy.

Results. The use of resuscitation with Ringer's lactate solution in combination with ulinastatin for 5 days contributed to a decrease of procalcitonin levels by 1.8 times (2.89 ± 0.88 compared with 1.8 ± 0.23 ng/mg; $p = 0.001$; $\alpha = 0.05$). The level of CRP during the period of ulinastatin decreased by 41.68 mg/l (267.28 ± 114.11 compared with 225.6 ± 84.9 mg/l; $p = 0.01$; $\alpha = 0.05$). There was a statistically significant difference in procalcitonin levels between groups on the 10th day (1.83 compared with 3.32 ng/mg; $p = 0.001$; $\alpha = 0.05$), on the 15th day (1.15 compared with 1.83 ng/mg; $p = 0.001$; $\alpha = 0.05$) and on the 45th day (0.35 compared with 0.55 ng/mg; $p = 0.001$; $\alpha = 0.05$). These results confirm the effect of the proposed method of treatment by reducing the risk of infection.

Conclusions. The effectiveness of the proposed treatment algorithm is evidenced by a statistically significant difference in the level of CRP between groups on the 10th day ($p = 0.035$; $\alpha = 0.05$). The use of VARD in the experimental group as a second stage of surgery is a less traumatic but effective method ($p = 0.001$; $\alpha = 0.05$), which reduces the total number of complications ($\chi^2 = 4.012$; $p = 0.046$). Evaluation of data «before—after» revealed the effectiveness of treatment by step-up approach ($\chi^2 = 5.4$; $p = 0.021$).

Keywords: acute pancreatitis, ulinastatin, obesity.

Дата надходження до редакції 11.01.2021 р.

Дата рецензування 08.02.2021 р.

Дата підпису статті до друку 22.02.2021 р.