

## ПРОФІЛАКТИКА ТА КОРЕКЦІЯ ЛЕГЕНЕВИХ УСКЛАДНЕНЬ ЗА ТЯЖКОГО ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

М. Б. Федорків

Івано—Франківський національний медичний університет МОЗ України

## PREVENTION AND CORRECTION OF PULMONARY COMPLICATIONS FOR SEVERE ACUTE PANCREATITIS

M. B. Fedorkiv

**В** Україні захворюваність на ГП становить 10,2 на 10 000 населення, загальна летальність — від 4 до 15%, при некротичних формах — 24 — 60%, післяопераційна летальність сягає 70% [1, 2]. ГП є одним з найбільш тяжких патологічних станів, посідає третє місце в структурі гострих захворювань органів черевної порожнини [1]. У 15—20% хворих ГП має тяжкий перебіг, що потребує мультидисциплінарного підходу до надання діагностичної та лікувальної допомоги [3].

Тактика лікування хворих з приводу ГП ґрунтується на патогенетичному підході до перебігу запального процесу у підшлунковій залозі та його впливу на виникнення системних дисфункцій [2]. Також під час лікування тяжкого ГП необхідне застосування мініінвазивних технологій [3, 4], оскільки при ранніх (до 14 діб від початку захворювання) відкритих оперативних втручаннях на тлі ендогенної інтоксикації та панкреатогенного шоку хворі вмирають у найближчому післяопераційному періоді [2, 4].

Метою роботи є вивчення факторів виникнення легеневих ускладнень за тяжкого ГП, вплив на них багатокомпонентної інфузійної терапії з використанням препарату Цитофлавін® та хірургічного лікування.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За період 2011 — 2014 рр. в Панкреатологічному центрі Обласної клінічної лікарні лікували 64 хворих з приводу ГП (верифікованого за аналізом клінічних симптомів, збільшенням активності панкреа-

### Реферат

Підвищення рівня прозапальних цитокінів, зокрема, інтерлейкіну—8 (ІЛ—8) та фактору некрозу пухлин— $\alpha$  (ФНП— $\alpha$ ) за тяжкого гострого панкреатиту (ГП) зумовлює розширення судин, збільшення проникності їх стінки, накопичення рідини у тканині легень та плевральних синусах. Трансудат з гострих парапанкреатичних скупчень рідини (ГПСП) та черевної порожнини потрапляє в грудну порожнину крізь мікроскопічні дефекти у діафрагмі внаслідок утворення патологічних плевро—перитонеальних з'єднань або відповідного градієнта тиску між черевною і плевральною порожнинами. Санація та усунення ГПСП у поєднанні з використанням в багатокомпонентній інфузійній терапії препарату Цитофлавін® забезпечують зменшення частоти легеневих ускладнень ГП з 48,3 до 31,0%. Застосування препарату Цитофлавін® сприяє зменшенню тяжкості ендогенної інтоксикації та смертності від гострого пошкодження легень з 12,9 до 6,1%.

**Ключові слова:** тяжкий гострий панкреатит; легеневі ускладнення; Цитофлавін®.

### Abstract

Increased of proinflammatory cytokines levels, including interleukin—8 (IL—8) and tumor necrosis factor— $\alpha$  (TNF— $\alpha$ ) on severe acute pancreatitis causes vasodilatation, increased permeability of the wall, accumulation of fluid in lung tissue and pleural sinuses. Transudate from acute parapancreatic clusters of hot liquid and abdomen falls into the chest cavity through microscopic defects in the diaphragm due to the formation of pathological pleural—peritoneal connections or the relevant pressure gradient between the abdominal and pleural cavities. Remediation and removal of acute parapancreatic clusters combined with the use of a multicomponent drug infusion therapy Cytoflavin® provide a reduction in the frequency of pulmonary complications of acute pancreatitis from 48.3 to 31.0%. Use of the drug Cytoflavin® reduces the severity of endogenous intoxication and mortality from acute lung injury from 12.9 to 6.1%.

**Key words:** severe acute pancreatitis; pulmonary complications; Cytoflavin®.

тичної амілази в крові втричі та даними ультразвукового дослідження — УЗД після госпіталізації) тяжкого ступеня, відповідно до класифікації, прийнятої в Атланті (2007) та її перегляду Робочою групою (2012) [3]. Пацієнти госпіталізовані у строки до 48 год від початку захворювання. Чоловіків було 46 (71,9%), жінок — 18 (18,1%), вік хворих від 23 до 79 років, у середньому (50,2  $\pm$  13,9) року. За етіологією, аліментарний (зокрема, алкогольний) ГП встановлений у 51 (79,7%) пацієнта, захворювання позапечінкових жовчних проток — у 12 (18,7%), посттравматичний ГП — в 1 (1,6%). Тривалість від початку захворювання до

госпіталізації становила у середньому (35,4  $\pm$  10,6) год.

Всім пацієнтам після госпіталізації проведено обстеження з використанням загальноприйнятих лабораторних, рентгенологічного та ультразвукового досліджень органів черевної порожнини; вимірювали внутрішньочеревний тиск; визначали рівень маломолекулового альдегіду (МА) — за методом L. Placer (1986), дієнових кон'югатів (ДК) — за методом В. Б. Гаврилова, М. І. Мишкорудної (1983); активність супероксиддисмутази (СОД) — за методикою О. О. Дубініної і співавторів (1995); пептидів середньої молекулярної маси (ПСММ) у сироватці крові — за ме-

Таблиця 1. Динаміка досліджуваних показників за тяжкого ГП

Показник	Величина показника ( $\bar{x} \pm m$ )			
	у здорових (n = 12)	при госпіталізації (n = 64)	через 4 доби в групах	
			I (n = 30)	II (n = 31)
Амілаза, од/л	184,7 ± 14,64	1172,34 ± 21,92	348,68 ± 14,43	379,62 ± 21,51
ПСММ <sub>254</sub> , ум. од.	0,29 ± 0,01	0,68 ± 0,07	0,59 ± 0,07	0,56 ± 0,05
ПСММ <sub>280</sub> , ум. од.	0,34 ± 0,02	0,75 ± 0,06	0,67 ± 0,06	0,59 ± 0,07
МА, мкмоль/л	2,43 ± 0,29	5,97 ± 0,39	5,04 ± 0,38	4,78 ± 0,41
ДК, мкмоль/л	0,49 ± 0,08	0,82 ± 0,09	0,71 ± 0,09	0,63 ± 0,08
СОД, МО/мг	0,65 ± 0,13	1,18 ± 0,21	0,84 ± 0,19	0,89 ± 0,14
ІЛ-8, пг/мл	12,48 ± 0,39	63,83 ± 3,69	46,42 ± 3,07	39,06 ± 2,84
ІЛ-10, пг/мл	7,63 ± 0,51	27,48 ± 1,63	31,04 ± 1,91	34,91 ± 1,46
ТНФ- $\alpha$ , пг/мл	286,41 ± 13,27	1892,83 ± 21,41	1193,63 ± 19,84	1025,58 ± 23,11
Шкала Ranson, балів	–	5,62 ± 0,39	–	–
Шкала АРАСНЕ II, балів	–	11,71 ± 1,47	14,33 ± 1,29	13,85 ± 1,26

Таблиця 2. Легеневі ускладнення за тяжкого ГП

Показник	Кількість хворих в групах у строки спостереження, діб							
	I				II			
	4		21		4		21	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Плеврит	29	93,5	14	56,0	29	87,9	9	33,3
однобічний	20	64,5	9	36,0	19	57,6	6	22,2
двобічний	9	29,0	5	20,0	10	30,3	3	11,1
Інфільтрат	14	45,2	4	16,0	16	48,4	3	11,1
однобічний	6	19,4	3	12,0	7	21,2	2	7,4
двобічний	8	25,8	1	4,0	9	27,3	1	3,7
Ателектаз	6	19,4	3	12,0	7	21,2	2	7,4

тодом Н. І. Габріелян, В. І. Ліпатової (1985) шляхом прямої спектрофотометрії за довжини хвилі 254 та 280 нм; вміст цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-8 та ІЛ-10 у сироватці крові з використанням систем імуноферментного аналізу (ЗАТ "Вектор—Бест"). Тяжкість стану хворих оцінювали за інтегральними шкалами Ranson та АРАСНЕ II (табл. 1).

Хворі розподілені на дві групи. У 31 хворого (I група) проводили стандартну інфузійну багатокомпонентну терапію; у 33 (II група) — додатково застосовували Цитофлавін® (Полісан) в дозі 10 мл у 200 мл 5% розчину глюкози внутрішньовенно краплинно протягом 20 діб.

Статистична обробка отриманих результатів проведена за допомогою стандартних комп'ютерних програм (Statistica Version 6, StatSoft, Inc.), критичний рівень значущості статистичних гіпотез приймали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після госпіталізації у пацієнтів обох груп тяжкість стану за шкалою Ranson становила у середньому (5,62 ± 0,39) бала, за шкалою АРАСНЕ II — (11,71 ± 1,47) бала ( $p < 0,05$ ). Через 4 доби у хворих I групи за шкалою АРАСНЕ II показники збільшилися до (14,33 ± 1,29) бала, II групи — до (12,85 ± 1,26) бала ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів обох груп у строки до 48 год відзначали активацію вільнорадикального окиснення, про що свідчило збільшення рівня МА та ДК в крові — відповідно до (5,97 ± 0,39) та (0,82 ± 0,09) мкмоль/л на тлі пригнічення активності системи антиоксидантного захисту, активність СОД знизилася до (1,18 ± 0,21) МО/мл ( $p < 0,05$ ). Через 4 доби у хворих I і II груп вміст МА зменшився відповідно до (5,04 ± 0,38) та (4,78 ± 0,41) мкмоль/л, проте, залишався досить високим відносно норми —

(2,43 ± 0,29) мкмоль/л. Рівень ДК знизився відповідно до (0,71 ± 0,09) та (0,63 ± 0,08) мкмоль/л. Наведені дані свідчили про стабілізацію активності вільнорадикального окиснення. Активність СОД продовжувала знижуватися — відповідно до (0,84 ± 0,19) та (0,89 ± 0,14) МО/мг, що свідчило про подальше виснаження системи антиоксидантного захисту ( $p < 0,05$ ).

Вміст ІЛ-8 після госпіталізації становив у середньому (63,83 ± 3,69) пг/мл, ФНП- $\alpha$  — (1892,83 ± 21,41) пг/мл, ІЛ-10 — (27,48 ± 1,63) пг/мл ( $p < 0,05$ ). Завдяки проведенню інфузійної терапії (протягом 4 діб) показники дещо покращилися: рівень ІЛ-8 знизився на 27,3% — у I групі та на 38,8% — у II групі; концентрація ФНП- $\alpha$  зменшилася відповідно на 36,9 і 45,8%, вміст ІЛ-10 збільшився на 13,0 та 27,0% ( $p < 0,05$ ).

Підвищення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ ) зумовлю-

Таблиця 3. Оперативні втручання та ускладнення за тяжкого ГП

Показник	Кількість спостережень в групах	
	I	II
Мініінвазивні втручання		
лапароскопічні	15	14
пункції під контролем УЗД	8	10
Відкриті оперативні втручання		
до 14 діб	2	3
після 14 діб	5	4
Ускладнення		
арозивна кровотеча	2	4
зовнішні нориці травного каналу	3	1
гостра кровотеча в порожнину травного каналу	1	0
Померли	6 (19,4%)	5 (15,2%)

вало розширення судин, збільшення проникності їх стінки і, як наслідок, накопичення рідини у тканині легень та плевральних синусах.

У 58 (90,6%) хворих на 4—ту добу лікування у стаціонарі виявлені легеневі ускладнення (табл. 2). В I групі плеврит діагностований у 29 пацієнтів: однібічний — у 20 (з них у 8 — за даними рентгенологічних досліджень виявлений інфільтрат, у 3 — ателектаз); двобічний — у 9 (з них у 6 — інфільтрат, у 3 — ателектаз). У II групі однібічний плеврит діагностований у 19 хворих (з них в 11 — інфільтрат, в 1 — ателектаз), двобічний — у 10 (з них у 5 — інфільтрат, у 6 — ателектаз).

Під час лікування (через 21 добу) вдалося зменшити частоту легневих ускладнень, у I групі — на 51,7%, у II групі — на 69,0%. Також в обох групах зменшилася частота виявлення інфільтрату в легенях та ателектазу.

Хворим проведено оперативне лікування (табл. 3):

— лапароскопічне дренивання черевної порожнини з приводу ферментного перитоніту (відповідно у 9 та 8);

— лапароскопічна холецистектомія та дренивання черевної порожнини з приводу біліарного панкреатиту (відповідно у 5 та 7);

— ендоскопічна ретроградна холангіографія з літоекстракцією та папілотомією з приводу холедохолітазу (відповідно у 3 та 1);

— пункція ГПСР під контролем УЗД — у 8 хворих I групи та 10 — II групи.

Отже, підтверджено гіпотезу про те, що плеврит при ГП виникає внаслідок підвищення проникності стінки легневих капілярів і потрапляння рідини з ГПСР та черевної порожнини крізь мікроскопічні дефекти у діафрагмі внаслідок утворення патологічних плевро—перитонеальних з'єднань або відповідного градієнта тиску між черевною і

плевральною порожнинами [5]. Санація та усунення ГПСР у поєднанні з використанням в багатокomпонентній інфузійній терапії препарату Цитофлавін® сприяли зменшенню частоти легневих ускладнень ГП у II групі до 31,0% (у I групі — 48,3%) у віддаленому періоді.

Внаслідок поліорганної та легеневої недостатності померли 4 хворих I групи та 2 — II групи; від інших причин — відповідно 2 і 3 хворих. Отже, використання препарату Цитофлавін® в багатокomпонентній інфузійній терапії забезпечило зменшення тяжкості ендогенної інтоксикації та смертності від гострого пошкодження легень у II групі — до 6,1% (у I групі — 12,9%).

## ВИСНОВКИ

1. Активізація вільнорадикального окиснення на тлі виснаження системи антиоксидантного захисту, дисбаланс про— і протизапальних цитокінів у строки до 7 діб перебігу ГП зумовлюють підвищення проникності стінки судин з подальшим накопиченням рідини у тканині легень та плевральних синусах.

2. Якнайшвидша санація та усунення ГПСР у поєднанні з використанням в багатокomпонентній інфузійній терапії препарату Цитофлавін® сприяли зменшенню частоти легневих ускладнень ГП з 48,3 до 31,0%.

3. Використання препарату Цитофлавін® в багатокomпонентній інфузійній терапії забезпечило зменшення тяжкості ендогенної інтоксикації та зниження смертності від гострого пошкодження легень з 12,9 до 6,1%.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Удосконалені алгоритми діагностики та лікування гострого панкреатиту: метод. рекомендації; під заг. ред. П. Д. Фоміна. — К., 2012. — 80 с.
2. Sarr M. G. 2012 revision of the Atlanta Classification of acute pancreatitis / M. G. Sarr // Pol. Arch. Med. Wewn. — 2013. — Vol. 123, N 3. — P. 118 — 124.
3. Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis / M. Otsuki, K. Takeda, S. Matsuno [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, N 35. — P. 5798 — 5805.
4. The role of IL—6, 8, and 10, sTNF $\alpha$ , CRP, and pancreatic elastase in the prediction of systemic complications in patients with acute pancreatitis [Electronic resource] / E. Fistic, G. Poropat, L. Bilic—Zulle [et al.] // Gastr. Res. Prac. — 2013. — Article ID 282645. — 6 p. — Mode of access: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/282645>.
5. Чуклін С. М. Патогенетичні аспекти легневих ускладнень у хворих на гострий панкреатит / С. М. Чуклін, Р. Є. Вацеба // Практ. медицина. — 2007. — № 1. — С. 45 — 55.

