УДК 616.37–002–07–089

ДІАГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ЯК ПРЕДИКТОРИ НЕОБХІДНОСТІ ВИКОНАННЯ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ У ХВОРИХ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ОКСИДАНТНОГО СТРЕСУ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ

О. В. Столярчук, О. В. Сергійчук, Н. В. Титаренко, О. Л. Сергійчук
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

DIAGNOSTIC MARKERS AS PREDICTORS OF NECESSITY FOR THE OPERATIVE INTERVENTIONS PERFORMANCE IN PATIENTS FOR CORRECTION OF OXIDATIVE STRESS IN AN ACUTE PANCREATITIS

O. V. Stolyarchuk, O. V. Sergiychuk, N. V. Tytarenko, O. L. Sergiychuk
Vinnytsya National Medical University named after M. I. Pyrogov

Реферат
У дослідження включені 70 хворих, яких лікували з приводу некротичного гострого панкреатиту (ГП). Досліджений стан оксидантної системи у хворих на 7—му добу з моменту виникнення ГП. Підвищення концентрації у сироватці крові малонового діальдегіду (МДА) понад 3,68 мкмоль/л, зменшення активності глутатіонпероксидази (ГПО) нижче 8,49 мкмоль НАДФН$_2$ год/мг білка та глутатіонредуктази (ГР) нижче 5,18 мкмоль НАДФН$_2$ год/мг білка до 7—ї доби лікування ГП асоціювалося з підвищенням ризику інфікування підшлункової залози (ПЗ), що потребувало виконання оперативного втручання.
Ключові слова: гострий панкреатит; оперативне втручання; оксидантний стрес.

Abstract
In the investigation 70 patients were included, treated for necrotic acute pancreatitis. On the 7th day from an acute pancreatitis occurrence a state of oxidative system was studied in the patients. Raising of the blood serum concentration of malonic dialdehyde higher than 3.68 mcmol/l, reduction of the glutationperoxidase activity lower than 8.49 mcmol NADFH$_2$ h/mg protein and glutationreductase — lower than 5.18 mcmol NADFH$_2$ h/mg of protein before 7 days of treatment of an acute pancreatitis was accompanied by raising of the pancreas infectioning risk, what have had demanded the operative intervention performance.
Keywords: acute pancreatitis; operative intervention; oxidative stress.

Гострий панкреатит (ГП) належить до найбільш тяжких хірургічних захворювань органів черевної порожнини з високою летальністю.

В Україні захворюваність на ГП, за даними літератури, становить 5,2 — 6,9 на 10 тис. населення [1]. Виникнення інфекційних ускладнень ГП зумовлює необхідність виконання оперативних втручань в стадії секвестрації в септичних умовах. Крім того, гнійно—септичні ускладнення істотно підвищують ризик летального наслідку

Загальна летальність при ГП становить 4 — 15%, при некротичному ГП (НГП) — від 15 до 60%, залежно від наявності та характеру ускладнень, післяопераційна летальність — 70% [2, 3].

Виникнення ГП супроводжується збільшенням інтенсивності перекисного окиснення ліпідів та білків внаслідок утворення в них активних форм кисню [4].

Підвищення рівня активних форм кисню, активація перекисного окиснення ліпідів і білків супроводжуються виснаженням запасів ендогенних антиоксидантів. Ці зміни корелюють з тяжкістю стану хворого [5] і зміною активності ферментів системи антиоксидантного захисту — ГПО та ГР [6].

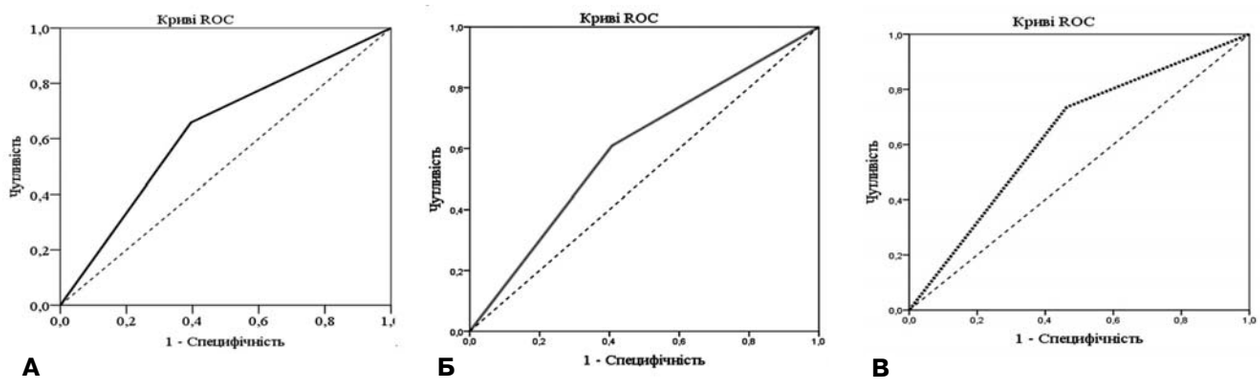
Клінічний поліморфізм ГП та реакція на консервативне лікування потребують визначення персоніфікованих критеріїв прогнозування необхідності виконання оперативних втручань у хворих. Встановлено доцільність визначення маркерів оксидантного стресу (ОС) як критеріїв тяжкості поліорганної недостатності (ПОН) та синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) у невідкладній панкреатології. Питання пошуку маркерів активності ОС, як на початку захворювання, так і під час його лікування не вирішені.

Мета дослідження: вивчити патогномонічність та клінічну значущість визначення вмісту маркерів ОС у сироватці крові для прогнозування необхідності виконання оперативних втручань у хворих для його корекції при ГП.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 70 хворих (48 чоловіків, 22 жінки) віком від 19 до 82 років, у середньому (46,1 ± 13,8) року, госпіталізованих у відділення абдомінальної хірургії Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова у 2009 — 2011 рр. з приводу НГП. Дослідження організоване за положеннями Гельсінської Декларації (1983). Всі хворі дали поінформовану згоду на участь у дослідженні.

Хворі розподілені на 3 групи. У 26 хворих (1—ша група) антиоксидантні зазначених препарати не застосовували; 23 хворим (2—га гру-



ROC-крива вірогідності виконання оперативних втручань у хворих для корекції ОС залежно від рівня МДА (А), активності ГПО (Б) та ГР (В) в крові.

па) впродовж ранньої фази ГП в комплексі інтенсивної терапії з метою модуляції ОС призначали сукцинатвмісний препарат мексидол; 21 (3—тя група) — аскорбінову кислоту.

Групи репрезентативні за віком, статтю хворих, оцінкою тяжкості ССЗВ та оцінкою за шкалою Marshall.

Активність ГПО та ГР визначали за методом Кругликова (1976), супероксиддисмутази (СОД) — за Костюком (1990), вміст МДА у сироватці крові — за методикою Владимирова та співавторів (1976), карбонільних груп білків (БКГ) — за Шевчуком та співавторами (пат. України 58110).

Статистична обробка даних проведена з використанням статистичного пакета SPSS 20 (©SPSS Inc.). Для оцінки ефективності використання показників ОС та активності антиоксидантної системи плазми як критерій прогнозування необхідності виконання оперативного втручання у хворих будували та аналізували характеристичну криву (Receiver Operator Characteristic — ROC—аналіз).

Таблиця 1. **Показники ОС та активності антиоксидантної системи плазми у хворих**

Показник	Величина показника у хворих ($\bar{x} \pm m$)		
	неоперованих (n=27)	оперованих (n=38)	t_{st}
БКГ, мкмоль/г білка	0,98 ± 0,3	1,45 ± 0,67*	5,232
МДА, мкмоль/л	3,55 ± 1,5	4,63 ± 1,62*	3,892
ГПО, мкмоль НАДФН $_2$ год/мг білка	12,52 ± 4,55	8,46 ± 3,39*	-5,763
ГР, мкмоль НАДФН $_2$ год/мг білка	6,12 ± 1,46	5,24 ± 1,64*	-3,176
СОД, %	44,4 ± 13,01	55,83 ± 10,33*	5,518

Примітка. * – різниця показників достовірна у порівнянні з такою у хворих, яким оперативне втручання не виконували (p<0,01 - 0,001).

Таблиця 2. **Характеристики ROC-кривих показників ОС та активності антиоксидантної системи плазми для прогнозування необхідності викона ння оперативного втручання у хворих для корекції ОС**

Показник	Площа (AUC)	p	95% довірчий інтервал
МДА	0,632	0,017	0,528 - 0,735
ГПО	0,601	0,049	0,504 - 0,697
ГР	0,636	0,007	0,540 - 0,732

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У перший тиждень захворювання внаслідок прогресування ПОН померли 5 (7,1%) хворих, у 55 (84,6%) — діагностоване інфікування ПЗ, з них у 22 (91,7%) — 1—ї групи, 18 (78,3%) — 2—ї групи, 15 (83,3%) — 3—ї групи. В структурі ускладнень переважали панкреатогенний інфільтрат, абсцес ПЗ та/або сальникової сумки, флегмона заочеревинного простору. У 4 (6,2%) хворих діагностована гостра псевдокіста ПЗ, у 7 (10,8%) — оментобурсит. У 3 (5,2%) хворих (в тому числі 2 — 1—ї групи, 1 — 2—ї групи) після операції виникла арозивна внутрішньочеревна кровотеча, що потребувало виконання невідкладної релапаротомії. Після операції в різні строки сформувалися нориці в 1 (4,2%) хворого 1—ї групи та в 1 (5,6%) — 3—ї групи.

Достовірні відмінності структури інфекційних ускладнень в групах порівняння не виявлені (p>0,05).

Оперативні втручання виконані у 38 (69,1%) пацієнтів з гнійно—інфекційними ускладненнями НГП та клінічними проявами сепсису, в тому числі у 1—й групі — у 17 (77,3%), у 2—й групі — у 12 (66,7%), в 3—й групі — у 9 (60%). Хірургічні

втручання виконували у строки від 14—ї до 52—ї доби від початку захворювання, в тому числі у 1—й групі — у середньому через (17,6 ± 9,1) доби, у 2—й групі — (20,3 ± 10,3) доби, у 3—й групі — (19,1 ± 10,7) доби.

У 31 (81,6%) пацієнтів виконані відкриті порожнинні втручання, у 7 (18,4%) — мініінвазивні. Значущої різниці за структурою оперативних втручань в групах не було.

Для вирішення завдання дослідження виділені 2 групи хворих, у 38 — у стадії секвестрації виконані оперативні втручання з приводу інфікування ПЗ, у 27 — їх не використовували. Проведений кореляційний аналіз клініко—лабораторних даних, зокрема, показників ОС, з огляду на проведення антиоксидантної терапії.

Аналіз рівня у сироватці показників ОС та активності антиоксидантної системи плазми свідчив, що достовірно більш високі значення БКГ та МДА, та істотне пригнічення активності глутатіонзалежної ферментної системи крові відзначали в оперованих пацієнтів, ніж у тих, яким оперативне втручання не виконували (*табл. 1*).

Визначення рівня МДА, активності ГПО та ГР (*див. рисунок*) наприкінці ранньої (ферментної) фази ГП є досить чутливим і специфічним методом прогнозування необхідності виконання оперативного втручання у хворих з приводу інфекційних ускладнень в пізній стадії (секвестрації) ГП (*табл. 2*).

Таблиця 3. **Діагностичний поріг, чутливість та специфічність показників ОС та активності антиоксидантної системи плазми для прогнозування вірогідності виконання оперативного втручання у хворих для корекції ОС**

Показник	Величина cut off	Чутливість, %	Специфічність, %
МДА	Вище 3,68 мкмоль/л	65,9	60,5
ГПО	Нижче 8,49 мкмоль НАДФН $_2$ год/мг білка	70,7	63,2
ГР	Нижче 5,18 мкмоль НАДФН $_2$ год/мг білка	85,4	46,5

В *табл. 3* наведені обрані діагностичні рівні (точка відсічення — cut—off) інтегральних показників ОС та активності антиоксидантної системи плазми з зазначенням відповідних показників діагностичної значущості. Діагностичний поріг обраний відповідно до найбільш актуальних клінічних вимог. В нашому дослідженні критерієм вибору порогу прийнятий рівень показників з максимальною сумою чутливості та специфічності.

Граничне значення (cut—off), за якого реєстрували достовірне збільшення вірогідності виконання оперативних втручань у хворих для корекції ОС, становило: для МДА 3,68 мкмоль/л і більше, ГПО — менше 8,49 мкмоль НАДФН$_2$ год/мг білка і менше, ГР — 5,18 мкмоль НАДФН$_2$ год/мг білка і менше. Обчислені прогностичні моделі мають помірний ступінь точності (AUC відповідно 0,632; 0,601 та 0,636), що вимагає використання цих показників в комплексі з іншими клініко—лабораторними даними.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження рівня продукту перекисного окиснення — МДА та ферментів глутатіонзалежної системи крові (ГПО, ГР) на 7—му добу з моменту виникнення ГП може бути використане для прогнозування необхідності виконання оперативного втручання у хворих для корекції ОС.

2. Збільшення концентрації у сироватці МДА понад 3,68 мкмоль/л, зменшення активності ГПО нижче 8,49 мкмоль НАДФН$_2$ год/мг білка та ГР нижче 5,18 мкмоль НАДФН$_2$ год/мг білка до 7—ї доби лікування ГП асоціювалося з підвищенням ризику інфікування ПЗ, що потребувало виконання оперативного втручання — відповідно у 2,09; 2,16 і 3,31 разу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бідюк Д. М. Гострий панкреатит: сучасні аспекти хірургічної тактики / Д. М. Бідюк, Ю. С. Лисюк, В. П. Андрющенко // Галиц. лік. вісн. — 2013. — Т. 19, № 3. — С. 9 — 10.
2. Тимченко М. Є. Прогнозування розвитку хірургічних ускладнень при оперативних втручаннях / М. Є. Тимченко // Харк. хірург. школа. — 2014. — № 3 (66). — С. 80 — 84.
3. Oxygen transport and mitochondrial function in septic shock, cardiogenic shock and hypoxemia / T. Regueira, S. Djafarzadeh, S. Brandt [et al.] // Acta Anaesthesiol. Scand. — 2012. — Vol. 56, N 7. — P. 846 — 859.
4. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients / N. Layios, B. Lambermont, J. L. Canivet [et al.] // Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 40, N 8. — P. 2304 — 2309.
5. Abdominal compartment syndrome is an early, lethal complication of acute pancreatitis / B. Boone, A. Zureikat, S. J. Hughes [et al.] // Am. Surg. — 2013. — Vol. 79, N 6. — P. 601 — 607.
6. Safety and efficacy of vitamin—based antioxidant therapy in patients with severe acute pancreatitis: a randomized controlled trial / D. Bansal, A. Bhalla, D. K. Bhasin [et al.] // Saudi J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17, N 3. — P. 174 — 179.