

ДИСЦИТОКІНЕМІЯ ЯК ПРЕДИКТОР ЕФЕКТИВНОСТІ СТАРТОВОЇ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСІ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ

О. І. Дацюк, Г. В. Бевз

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова,
Вінницька обласна клінічна лікарня імені М. І. Пирогова

DYSCYTOKINEMIA AS A PREDICTOR OF EFFICACY OF INITIAL INFUSION THERAPY IN COMPLEX OF PREOPERATIVE PREPARATION OF PATIENTS, SUFFERING AN ACUTE PANCREATITIS

O. I. Datsyuk, G. V. Bevz

Vinnitsya National Medical University named after M. I. Pyrogov,
Vinnitsya Regional Clinical Hospital named after M. I. Pyrogov

Гострий панкреатит (ГП) належить до найбільш тяжких хірургічних захворювань органів черевної порожнини з високою летальністю. За некротичної форми ГП летальність становить 24 — 60%, післяопераційна летальність — сягає 70% [1, 2]. Захворюваність на ГП в Україні досить висока — 102 на 100 000 населення [3].

Одним з складних і невіршених питань є вибір тактики адекватної корекції гіповолемії, спрямованої на покращення перфузії тканини підшлункової залози, збереження її вітальних функцій, зниження ризику виникнення пізніх ускладнень некротичного ГП та синдрому поліорганної недостатності (СПОН) [4]. Клінічний поліморфізм ГП та реакцій на лікування вимагає персоналізованих критеріїв прогнозування ефективності інфузійної терапії. Доведено доцільність визначення профілю цитокінів сироватки крові як критеріїв тяжкості СПОН та синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) у невідкладній панкреатології [5, 6], проте, питання інформативності рівня цитокінів у сироватці як потенційних предикторів ефективності лікування не вирішене.

Метою дослідження було вивчення показників ССЗВ та дисцитокінемії у хворих за тяжкого ГП до операції та оцінка їх динаміки за

Реферат

У 91 хворого, яких лікували з приводу тяжкого гострого панкреатиту (ГП), як стартову інфузійну терапію застосовували інфузійні розчини кристалолідів, як самостійно, так і в поєднанні з розчинами ГЕК 130 / 0,4 та багатоатомних спиртів. Встановлена пряма кореляція між вираженістю дисцитокінемії та оцінкою тяжкості стану хворих за шкалами APACHE II і SOFA. Збільшення співвідношення вмісту фактору некрозу пухлин—альфа (ФНП—альфа) та інтерлейкіну—4 (ІЛ—4) понад 7 свідчило про неефективність агресивної внутрішньовенної ресусцитації у хворих за тяжкого ГП (чутливість 86,7%, специфічність 67,4%). Поєднане застосування розчинів кристалолідів та ГЕК 130/0,4 або багатоатомних спиртів забезпечувало більш ефективну корекцію системної дисцитокінемії та органної дисфункції / недостатності.

Ключові слова: гострий панкреатит; синдром системної запальної відповіді; інфузійна терапія; цитокіни; передопераційна підготовка.

Abstract

In 91 patients, who were treated for severe acute pancreatitis, as initial infusion therapy, the solutions of crystalloids were applied, solely or in combination with HES solutions 130 / 0.4 and multiatomic alcohols. Direct correlation was established between dyscytokinemia severity and the patients' state severity in accordance to APACHE II and SOFA scales. Enhancement of ratio between tumor necrosis factor—alpha and interleukin—4 over 7 have had witnessed inefficacy of aggressive intravenous resuscitation in patients with severe acute pancreatitis (sensitivity 86.7%, specificity 67.4%). Combined application of crystalloids solutions and HES 130/0.4 or multiatomic alcohols have had guaranteed more effective correction of systemic dyscytokinemia and organ dysfunction/insufficiency.

Keywords: acute pancreatitis; syndrome of systemic inflammatory answer; infusion therapy; cytokines; preoperative preparation.

різних варіантів стартової інфузійної терапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежений 91 хворий з тяжкою формою ГП віком від 19 до 78 років, у середньому 46,5 року, з них 65 (71,4%) чоловіків та 26 (28,6%) жінок. Пацієнтів лікували у відді-

ленні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) Вінницької обласної клінічної лікарні в період з 2004 по 2012 р. Клінічну форму ГП встановлювали на підставі рекомендацій Atlanta Symposium (1992) та наказу МОЗ України № 297 від 02.04.10. Наявність та вираженість ССЗВ визначали за критеріями Північноамериканської узгоджувальної конфе-

ренції [7]. Тяжкість стану пацієнтів оцінювали за шкалою APACHE II, наявність та тяжкість органної дисфункції — за шкалою SOFA. Дослідження проведене з дотриманням етичних принципів Гельсинської декларації (1983) та морально—правових вимог згідно наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Всі хворі дали письмову поінформовану згоду на участь у дослідженні.

Залежно від типу стартової інфузійної терапії хворі розподілені на три групи шляхом простої рандомізації. У 52 пацієнтів (1—ша група) для рідинної ресусцитації застосовували інфузійні розчини кристалоїдів; у 20 (2—га група) — розчини кристалоїдів у поєднанні з препаратами ГЕК 130/0,4 у співвідношенні 3:1; у 19 (3—тя група) — розчини кристалоїдів та багатоатомних спиртів (сорбілакт, реосорбілакт) також у співвідношенні 3:1. Період контрольованого лікування становив 7 діб. Після стартової оцінки динаміку клініко—лабораторних показників ССЗВ визначали через 24 та 48 год і далі — на 3, 5—ту та 7—му добу лікування.

У сироватці крові визначали вміст прозапального медіатора —

ФНП—альфа та протизапального медіатора — ІЛ—4 імуноферментним методом ELISA з використанням наборів "Human TNF— α ELISA" ("Diacclone", Франція) та "ІЛ—4 ELISA" ("Diacclone", Франція) відповідно до інструкції фірми—виробника. Для оцінки вираженості дисцитокінемії обчислювали співвідношення ФНП—альфа/ІЛ—4. Для встановлення референтних величин вмісту цитокінів та їх співвідношення проаналізований 21 зразок сироватки крові практично здорових донорів віком у середньому (42,0 \pm 10,4) року.

Статистична обробка отриманих результатів проведена за стандартними методами у пакеті прикладних програм IBM SPSS Statistics 20 (©SPSS Inc.). Результати наведені як ($x \pm \sigma$), медіана та міжквартильний інтервал — $Me [P_{25}; P_{75}]$ залежно від розподілу даних.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як свідчать дані *табл. 1*, групи хворих репрезентативні за основними клініко—демографічними характеристиками (статтю, віком, масою тіла), тривалістю лікування у

ВІАТ, стартовою оцінкою стану за шкалою APACHE II та тяжкістю СПОН за шкалою SOFA (метод Краскела—Уолліса, $p > 0,05$).

Порівняльний аналіз ефективності різних варіантів інфузійної терапії свідчив про достовірні відмінності динаміки ССЗВ та СПОН в групах хворих (*табл. 2*). Так, у хворих 1—ї групи через 24 год не виявлені суттєві зміни тяжкості СПОН (за шкалою SOFA), через 48 год — спостерігали тенденцію до зменшення вираженості ознак ССЗВ, на 3 — 7—му добу — вірогідне зменшення показників (у середньому на 24,8—67,5%).

Включення до складу інфузійної терапії розчинів багатоатомних спиртів та ГЕК 130/0,4 сприяло більш ефективному зменшенню показників у порівнянні з такими при інфузії тільки розчинів кристалоїдів. Зокрема, у хворих 2—ї та 3—ї груп через 48 год спостерігали достовірне зменшення показників відповідно на 24,3 і 34,9% у порівнянні з вихідними, на 3—тю та 5—ту добу відмінності вираженості ознак ССЗВ залежно від тактики інфузійної терапії були більш виражені. На 3—ту та 5—ту добу тяжкість органної дис-

Таблиця 1. Клініко—демографічна характеристика груп хворих з ГП

Показник	Розподільча ознака	Величина показника в групах		
		1-й (n=52)	2-й (n=20)	3-й (n=19)
Стать				
ч	абс. (%)	37 (71,1)	15 (75,0)	13 (68,4)
ж	абс. (%)	15 (28,9)	5 (25,0)	6 (31,6)
Вік, років	$Me [P_{25}; P_{75}]$	45,6 [30; 61,2]	48,2 [34; 62,4]	47 [29,7; 64,3]
Маса тіла, кг	$Me [P_{25}; P_{75}]$	80,5 [59,5; 102]	78,2 [58,5; 98,2]	77 [57,8; 97,3]
Тривалість лікування у ВІАТ, год	$\bar{x} \pm \sigma$	24,92 \pm 13,6	31,2 \pm 15,37	29,79 \pm 16,13
Стартова оцінка за шкалою				
APACHE II, балів	$\bar{x} \pm \sigma$	10,9 \pm 2,57	10,4 \pm 2,06	9,95 \pm 2,57
SOFA, балів	$\bar{x} \pm \sigma$	3,75 \pm 0,88	3,50 \pm 0,61	3,47 \pm 0,84

Таблиця 2. Динаміка тяжкості органної дисфункції за шкалою SOFA у хворих залежно від варіанту ранньої інфузійної терапії

Групи хворих	Оцінка за шкалою SOFA, балів ($\bar{x} \pm \sigma$)					
	вихідна	через 24 год	через 48 год	3—тя доба	5—та доба	7—ма доба
1—ша (n=52)	3,75 \pm 0,88	3,38 \pm 0,99	2,95 \pm 1,39	2,82 \pm 0,98*	2,47 \pm 1,14*	1,22 \pm 1,06*
Динаміка, %	0	-9,98 \pm 10,2	-19,3 \pm 15,6	-24,8 \pm 14,2	-34,1 \pm 10,8	-67,5 \pm 25,4
2—га (n=20)	3,50 \pm 0,61	3,10 \pm 0,72	2,65 \pm 1,46*	2,09 \pm 1,61*	1,75 \pm 0,93*	1,36 \pm 0,92*
Динаміка, %	0	-11,4 \pm 14,3	-24,3 \pm 12,9	-40,3 \pm 12,1#	-50,0 \pm 15,6#	62,5 \pm 22,4
3—тя (n=19)	3,47 \pm 0,84	3,12 \pm 0,57	2,26 \pm 0,37*	2,17 \pm 1,46*	1,89 \pm 1,44*	1,14 \pm 0,85*
Динаміка, %	0	-10,2 \pm 12,4	-34,9 \pm 14,2#	37,5 \pm 15,3#	-45,6 \pm 10,8	67,2 \pm 26,5
Примітка.	Різниця показників достовірною у порівнянні з: * — вихідними; # — у хворих 1—ї групи ($p < 0,05$). Те ж у табл. 3.					

Таблиця 3. Динаміка вмісту цитокінів у сироватці крові хворих залежно від варіанту ранньої інфузійної терапії

Групи хворих	Вміст ФНП—альфа, пг/мл ($\bar{x} \pm \sigma$)			Вміст ІЛ—4, пг/мл ($\bar{x} \pm \sigma$)		
	вихідний	через 48 год	7—ма доба	вихідний	через 48 год	7—ма доба
1—ша (n=44)	130,7 ± 79,0	201,7 ± 90,7	152,3 ± 45,1	21,9 ± 9,14	22,6 ± 6,56	24,7 ± 4,06
Динаміка, %	0	+54,6 ± 28,6	+16,5 ± 12,4	0	+3,19 ± 8,45	+12,7 ± 6,42
2—га (n=19)	133,1 ± 59,2	148,1 ± 68,9	104,6 ± 15,2	19,7 ± 6,97	26,3 ± 5,68	32,6 ± 1,56
Динаміка, %	0	+11,3 ± 15,4 [#]	-21,4 ± 10,8 [#]	0	+33,5 ± 12,8 [#]	+65,4 ± 18,5 [#]
3—тя (n=16)	138,4 ± 66,9	150,9 ± 69,6	116,1 ± 22,4	21,5 ± 6,84	29,4 ± 5,62	31,8 ± 1,62
Динаміка, %	0	+9,82 ± 16,8 [#]	-16,1 ± 14,5 [#]	0	+36,7 ± 25,6 [#]	+47,9 ± 18,9 [#]
Здорові (n=21)		4,16 ± 0,96			8,05 ± 2,46	

функції у пацієнтів 1—ї групи на 25,9 та 30,3% ($p=0,02$) перевищувала таку у хворих 2—ї групи, і була на 23,4 і 23,1% ($p=0,03$) більшою, ніж у хворих 3—ї групи.

Групи хворих були репрезентативні за вихідним рівнем у сироватці крові прозапального цитокіну ФНП—альфа та протизапального цитокіну ІЛ—4, проте, він суттєво різнився від профілю цитокінів у здорових донорів (табл. 3). У хворих при ГП вихідний рівень ФНП—альфа був у 31,2 — 33,3 разу, ІЛ—4 — у 2,44 — 2,72 разу вищий, ніж у здорових осіб, що свідчило про наявність ССЗВ на ранньому етапі асептичного аутолізу та некробіозу тканини підшлункової залози.

Динаміка рівня цитокінів у хворих при ГП різнилася залежно від типу інфузійної терапії. У хворих 1—ї групи через 48 год відзначали достовірне збільшення вмісту ФНП—альфа (на 54,6%) за відсутності суттєвих змін рівня ІЛ—4 у сироватці крові, що свідчило про прогресування системної прозапальної реакції на тлі інфузійної терапії з використанням розчинів кристалодів. Включення у схему інфузійної терапії ГЕК 130/0,4 або багатоатомних спиртв забезпечувало більш ефективне коригування ССЗВ у хворих при ГП на ранніх етапах. Зокрема, у хворих 2—ї та 3—ї груп через 48 год рівень ФНП—альфа у сироватці незначно підвищився (на 9,82 та 11,3%), натомість, вміст ІЛ—4 збільшився (на 33,5 та 36,7%) у порівнянні з вихідним. На 7—му добу у хворих 1—ї групи зберігався високий рівень ФНП—альфа, який у середньому перевищував вихідний на 16,5%, а збільшення вмісту ІЛ—4 було незначним. В той же час, у хворих

2—ї та 3—ї груп реєстрували зниження рівня ФНП—альфа (на 21,4 та 16,1%) та збільшення вмісту ІЛ—4 у сироватці крові (на 65,4 та 47,9%) у порівнянні з вихідним, що свідчило про стійку активацію протизапальної імунної відповіді.

Оцінка співвідношення ФНП—альфа/ІЛ—4 дозволила більш чітко відобразити динаміку дисцитокінемії у хворих при ГП. У практично здорових осіб співвідношення ФНП—альфа/ІЛ—4 було на порядок меншим, ніж у хворих при ГП (відповідно 6,87; 7,85; 7,33; $p<0,001$). Через 48 год у хворих 1—ї групи виявляли достовірне поглиблення дисцитокінемії, на 7—му добу співвідношення ФНП—альфа/ІЛ—4 суттєво не змінювалось. В той же час, у хворих 2—ї та 3—ї груп воно зменшувалося відповідно на 22,5 і 28,7% — через 48 год і на 40,7 і 50,2% — на 7—му добу. Отже, ресусцитація з використанням розчинів кристалодів у поєднанні з ГЕК / багатоатомними спиртвами більш ефективно стримує системну дисцитокінемію на ранніх етапах ГП, що може свідчити про зменшення вираженості панкреатогенної токсинемії та гіперперфузії.

За даними кореляційного аналізу, встановлено пряму достовірну залежність між вихідною дисцитокінемією (за співвідношенням ФНП—альфа/ІЛ—4) та показниками шкал APACHE II й SOFA ($r=0,34$; 0,32, $p<0,05$). На підставі результатів ROC—аналізу, оптимальна точка відсічення ФНП—альфа / ІЛ—4 як предиктора недостатньої ефективності стартової інфузійної терапії з використанням розчинів кристалодів та тяжкості СПОН становила 7,0 і більше, чутливість 86,7%, специфічність 67,4%, площа під кривою (AUC) —

0,771 (95% ДІ 0,664; 0,879), що свідчило про високу якість моделі. На початку лікування у ВІАТ більш ніж у 75% хворих усіх груп виявляли виражений дисбаланс в системі прозапальних/протизапальних цитокінів (ФНП—альфа/ІЛ—4 7 і більше).

Включення в схему інфузійної терапії препаратів ГЕК 130/0,4 чи багатоатомних спиртв сприяло достовірному підвищенню ефективності рідинної ресусцитації у хворих при ГП за генералізованої дисцитокінемії: в 2—й та 3—й групах через 48 год частота виявлення співвідношення ФНП—альфа/ІЛ—4 7 і більше не змінювалася, у 1—й групі вона становила 88,6%. На 7—му добу в 2—й і 3—й групах частота виявлення цього показника достовірно зменшилась (в 5 і 3 рази, $p<0,05$) у порівнянні з вихідним і становила відповідно 15,8 і 25%. В той же час, у 1—й групі на 7—му добу у 63,6% хворих співвідношення ФНП—альфа/ІЛ—4 становило 7 і більше. Отже, рідинна ресусцитація з застосуванням розчинів кристалодів у поєднанні з розчинами ГЕК 130/0,4 або багатоатомних спиртв забезпечувала більш ефективну корекцію генералізованої дисцитокінемії у пацієнтів при ГП (OR=8,14; 95% ДІ 2,21; 29,9), ніж стартова інфузійна терапія з використанням розчинів кристалодів.

При оцінці результатів лікування за кінцевими точками встановлені достовірні міжгрупові відмінності залежно від застосованого варіанту інфузійного забезпечення на ранніх етапах тяжкого ГП: частота СПОН та летальність по завершенні лікування становили в 1—й групі — 43,5 та 13,5%, що достовірно більше ($p<0,05$), ніж у 2—й (15 та 5%) і 3—й

(21,1 та 5,3%) групах. В усіх цих хворих співвідношення ФНП—альфа / ІЛ—4 перевищувало 7.

Таким чином, вираженість генералізованої дисцитокінемії є вагомим чинником ефективності стартової інфузійної терапії у хворих за тяжкого ГП, це свідчить про необхідність застосування розчинів ГЕК та багатоатомних спиртів вже на ранніх етапах рідинної ресусcitaції.

ВИСНОВКИ

1. Виражена дисцитокінемія в поєднанні з збільшенням співвідношення ФНП—альфа/ІЛ—4 у сироватці крові є предиктором недостатньої ефективності стартової інфузійної терапії з використанням розчинів кристалоїдів у хворих за тяжкого ГП. Включення до складу стартової інфузійної терапії розчинів ГЕК 130/0,4 або багатоатомних спиртів сприяло зменшенню вираженості генералізованої дисцитокінемії та органної дисфункції/недостатності у хворих за тяжкого ГП у ранній фазі.

2. Оцінка співвідношення ФНП—альфа/ІЛ—4 у сироватці крові з точкою відсічення 7 і більше є предиктором виникнення СПОН (чутливість і специфічність відповідно 86,7 і 67,4%) і може бути додатковим критерієм під час вибору оптимальної тактики стартової інфузійної терапії тяжкого ГП.

2. Оцінка співвідношення ФНП—альфа/ІЛ—4 у сироватці крові з точкою відсічення 7 і більше є предиктором виникнення СПОН (чутливість і специфічність відповідно 86,7 і 67,4%) і може бути додатковим критерієм під час вибору оптимальної тактики стартової інфузійної терапії тяжкого ГП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Козаченко А. В. Острый панкреатит / А. В. Козаченко // Вестн. Клуба панкреатологов. — 2012. — № 15. — С. 11 — 15.
2. 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.
3. Удосконалені алгоритми діагностики та лікування гострого панкреатиту: метод. рекомендації. — К.: МОЗ України, НАМН України, 2012. — 80 с.
4. Підгірний Я. М. Стратегія інтенсивної терапії інтраабдомінальної інфекції / Я. М. Підгірний, Б. Я. Підгірний // Шпитал. хірургія. — 2013. — № 2. — С. 60 — 62.
5. Lipsett P. A. Serum cytokines, proteins, and receptors in acute pancreatitis: Mediators, markers, or more of the same? / P. A. Lipsett, J. Hopkins // Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 29, N 8. — P. 1642 — 1644.
6. Makhija R. Cytokine storm in acute pancreatitis / R. Makhija, A. N. Kingsnorth // J. Hepatobil. Pancr. Surg. — 2002. — Vol. 9, N 4. — P. 401 — 410.
7. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / R. C. Bone, R. A. Balk, F. B. Cerra [et al.] // Chest. — 1992. — Vol. 101. — P. 1644 — 1655.

