

Summary

POSSIBILITIES OF MEDICAMENTAL CORRECTION OF CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION IN ISCHEMIC HEART DISEASE
Chekalina N.I.

Key words: ischemic heart disease, atherosclerosis, chronic systemic inflammation, medicines with anti-inflammatory properties.

The review presents modern approaches to the therapy of coronary heart disease by affecting the inflammatory component of the pathogenesis of atherosclerosis. The mechanisms of anti-inflammatory action of drugs at epigenetic, molecular, cellular levels are described. The results of multicenter clinical trials and meta-analyzes confirming the anti-inflammatory activity of the given preparations, as well as the results of individual researchers, are widely covered. The main links of the pathogenesis of atherosclerosis — the morphological basis of coronary heart disease — from the point of view of systemic inflammation and the possibility of drug exposure to them are indicated. The decisive role of immunocompetent cells and endothelium in the formation of atherosclerotic vascular lesion by implementing chronic systemic inflammation, the key factor of which is the nuclear factor kappa B, and the medicines that can suppress its transcription activity are indicated. The newest directions in the development of anti-atherosclerotic drugs with anti-inflammatory mechanism of action, intermediate experimental and clinical results, and prospects of their application are presented.

УДК 616.37-002.3-06-022.7-089:616-07

Черкун О.Ю., Кас'ян В.В., Калюжка А.С., Шейко В.Д.

ПРОГНОЗУВАННЯ ЕТАПНИХ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ ПРИ ІНФЕКЦІЙНО-СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕННЯХ ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Останнім часом з'являються роботи про роль гормонів щитоподібної залози у прогнозуванні розвитку бактеріальної інфекції. На сучасному етапі для діагностики гнійно-септичних ускладнень (ГСУ) використовують визначення серологічних маркерів запалення: прокальцитоніну, С-реактивного білку. Проте використання цих маркерів не дозволяє достовірно визначити терміни для етапного хірургічного втручання при інфекційно-септичних ускладненнях деструктивного панкреатиту. Синдром низького трийодтироніну (синдром lowT₃) є предиктором синдрому поліорганної недостатності та несприятливого перебігу соматичної патології. При панкреатиті даний синдром не вивчається. Очікується, що синдром lowT₃ підвищить прогностичну значимість прокальцитоніну, і дасть змогу чітко визначити терміни для етапного хірургічного лікування інфекційно-септичних ускладнень деструктивного панкреатиту.

Ключові слова: деструктивний панкреатит, синдром lowT₃, інфекційно-септичні ускладнення, етапна некрсеквестректомія.

Гострий панкреатит (ГП) є одним із найтяжчих хірургічних захворювань органів черевної порожнини з високою летальністю.

За даними різних авторів захворюваність на ГП складає від 8,6 до 47 на 10 000 населення. Деструктивні форми цього захворювання розвиваються у 15-25% пацієнтів. Загалом летальність при гострому панкреатиті становить 4-15%, при деструктивному гострому панкреатиті (ДГП) досягає 60%. В Україні захворюваність на ГП коливається в межах 9-17 на 10 000 населення. В свою чергу, ДГП розвивається приблизно у 15-20%, а в деяких регіонах — до 30% хворих на ГП [10].

Консервативне ведення пацієнтів з ДГП в перші два тижні захворювання є загальноприйнятною тактикою. Відтермінування проведення операції та застосування останніх досягнень інтенсивної терапії дозволило відчутно знизити летальність від ДГП на ранніх стадіях до 35% [9]. Починаючи з третього тижня захворювання, основним чинником, що зумовлює летальність вважають гнійно-септичні ускладнення (ГСУ). Рання

діагностика останніх має остаточне значення для вибору оптимальної хірургічної тактики. Проведення комп'ютерної томографії органів черевної порожнини чи бактеріологічний аналіз матеріалу, отриманого при тонкогolkовій пункції, є стандартними та обов'язковими методами діагностики ГСУ, проте в першому випадку «специфічні» пухирці газу можуть свідчити не про інфікування вогнища некрозу, а про його зв'язок з просвітом травного каналу [3]. Бактеріологічне дослідження матеріалу, взятого при тонкогolkовій пункції, займає певний проміжок часу, та і за даними літератури майже у третині випадків результат є хибнонегативним; до того ж не завжди є можливість для проведення самої пункції внаслідок відсутності «ехо-вікна» [2,5].

Отже, незважаючи на велику кількість інформації щодо діагностики та лікування ДГП, летальність при даному захворюванні все ще залишається досить високою. Незважаючи на те, що близько третини хворих на ДГП помирає через розвиток ГСУ, лікувальна тактика цієї категорії пацієнтів залишається чітко не визначеною. В

даний час нерозробленими залишаються чіткі критерії або методики для прогнозування виникнення цього типу ускладнень.

Мета роботи. На підставі аналізу літератури оцінити можливості застосування синдрому $lowT_3$ у прогнозуванні гнійно-септичних ускладнень при деструктивному панкреатиті.

На думку деяких авторів, при стерильному панкреонекрозі ступінь деструкції підшлункової залози корелює з ступенем органної дисфункції, в той час як при інфікованому панкреонекрозі спостерігаються більш виражені органні порушення. Тому для прогнозування гнійно-септичних ускладнень можливе використання шкал динамічного визначення функціонального стану пацієнта - SAPS II, APACHE II та ступеня органної дисфункції — MODS, SOFA та ін. [4].

Шкала APACHE II тривалий час з успіхом застосовувалася для моніторингу стану «критичних» хворих. Застосування цієї шкали для прогнозування перебігу ГП дозволяє раніше, ніж при використанні шкал Ranson або Imrie передбачити подальший перебіг ГП: кількість балів 8 або більше за шкалою APACHE II через 24 години свідчить про наявність тяжкої форми захворювання (чутливість 71%, специфічність 92%). Сума балів 15 або вище через 48 годин після початку панкреатичної атаки свідчить про летальний характер перебігу ГП. На думку багатьох дослідників, шкалі APACHE II властиві велика специфічність і точність при оцінці ступеня тяжкості стану хворих з ДГП. Пацієнти з некротичним панкреатитом, у яких протягом 24-48 год. від початку захворювання показник шкали APACHE II не перевищує 8, зазвичай виживають. При показниках більше 8 спостерігається підвищення летальності [2]. В одному з клінічних досліджень показано, що рівень летальності серед пацієнтів із ДГП не перевищував 4% при значенні шкали APACHE II менше 9. При значеннях 11-15 балів летальність зростала до 16%, 16-20 балів — склала 33%. Використання цієї системи дозволяє точніше прогнозувати розвиток летального наслідку у пацієнтів із важким перебігом ГП. Переваги цієї шкали полягають в тому, що вона може бути використана у будь-який момент часу для оцінки як тяжкості стану хворого з панкреонекрозом, так і ефективності застосованої терапії. На думку деяких дослідників, недоліком цієї системи є її складність, що дещо обмежує її застосування в клінічній практиці. Отже, використання шкали APACHE II у хворих з ГП дозволяє виявити групу пацієнтів із тяжким перебігом захворювання і високим ризиком розвитку летального кінця з більшою вірогідністю в порівнянні з використанням інших прогностичних систем [4].

Шкала SOFA (Sequentially Organ Failure Assessment) протягом останніх років отримала майже таке ж широке визнання, як і шкала

APACHE II. Існуючі на сьогодні дослідження свідчать, що при госпіталізації у пацієнтів з ГП про летальний кінець захворювання свідчить кількість балів за шкалою SOFA 8 або більше та 6 чи більше через 48 годин після надходження пацієнта до стаціонару. У 2017 р. згідно Консенсусу у відношенні сепсису та септичного шоку для визначення поняття сепсису використовується критерій qSOFA (Quick SOFA): частота дихання ≥ 22 / хв., порушення свідомості, систолічний артеріальний тиск ≤ 100 мм рт. ст. [6].

Проте дані шкали не рекомендовані для оцінки тяжкості стану в динаміці, тому їх самостійне використання не дає змогу в повній мірі визначити подальшу тактику лікування.

На сучасному етапі, для діагностики ГСУ використовують визначення серологічних маркерів запалення: прокальцитоніну, С-реактивного білку. С-реактивний білок – маркер діагностики ГСУ при ДГП. Проте його рівень в плазмі крові може залишатися підвищеним ще декілька днів після санації інфекційно-септичного осередку при ДГП, що не дає змогу правильно оцінювати адекватність хірургічного прийому. Відомо також, що підвищення рівня прокальцитоніну вище 1,8 нг/мл при гострому панкреатиті вказує на розвиток інфекційних ускладнень. Рівень цього гормону у сироватці крові 3,8 нг/мл і більше є предиктором розвитку панкреатогенної інфекції та смерті з чутливістю 79% і специфічністю 93%. Але підвищення рівня прокальцитоніну нерідко пов'язане з іншими станами, такими як вірусні інфекції, вагітність, злоякісні захворювання тощо, і може бути не рідко хибно-позитивним. Як наслідок, це не дає змоги з точністю визначити оптимальний термін для етапного хірургічного втручання (етапних некрсеквестректомій) [1].

Останній часом все більше уваги приділяється визначенню гормонів щитоподібної залози при різного роду захворюваннях. Сучасні уявлення про фізіологічні ефекти тиреоїдних гормонів дозволяють визначити фундаментальну роль щитоподібної залози в процесах біоенергетики і росту організму. Встановлено, що близько 40% T_4 перетворюється на T_3 шляхом монодеїодування (найбільше в печінці – 40% та нирках – 20%). Майже така ж кількість T_4 в екстратиреоїдних тканинах перетворюється в зворотній T_3 . Тривалий час зворотній T_3 вважали малоактивним гормоном, проте зараз вважається що цей гормон сприяє мобілізації жиру, тим самим доставляючи енергетичний субстрат для реалізації ефектів T_4 і T_3 . На сучасному етапі, синдром низького T_3 ($lowT_3$ -syndrome) вважають предиктором синдрому поліорганної недостатності та несприятливого перебігу соматичної патології. Даний симптом характеризується зниженням рівня T_3 при нормальних показниках рівня T_4 та ТТГ. Дослідники вважають, що пацієнтам з таким ва-

ріантом тиреоїдної дисфункції, а, насамперед, при зниженні концентрації в крові Т₃ нижче 0,7 нмоль/л, крім ентерального харчування їжею, збагаченою вуглеводами, показана корекція гормонального статусу тиреоїдними препаратами. У 2013 р. білоруські вчені Є.А Гусакова і І.В. Городецька вивчали роль тиреоїдних гормонів у антистрес-системі організму, що дозволило їм дійти наступного висновку: L-тироксин у малих дозах мінімізує негативний вплив стрес-факторів на клітини печінки, зокрема, попереджує прояви дистрофії, лімітує і усуває некроз і інфільтрацію, що робить доцільним призначення L-тироксину у різноманітних стрес-ситуаціях, до яких належать і оперативні втручання.

Синдром lowT₃ вивчався при різних захворюваннях. Так, за результатами проведеного аналізу лікування 573 пацієнтів з ішемічною хворобою серця, у 173 з них визначався знижений рівень вільного Т₃ при нормальних показниках Т₄ та ТТГ. У цих пацієнтів зменшувався серцевий викид, наростала ішемія міокарду, у деяких з'являлася порушення ритму, що, в свою чергу, призводило до розвитку тяжкої серцево-судинної недостатності, та летальних наслідків у 25 пацієнтів (14,4%). У другій групі, яка включала 400 пацієнтів, з нормальними показниками вільного Т₃, летальність відмічена лише 12 випадках (3%). У цьому дослідженні вільний Т₃ виступав як передвісник розвитку тяжкої серцевої недостатності, яка і була причиною смерті у даних пацієнтів [7].

Синдром низького Т₃ також вивчався у пацієнтів з позаликарняною пневмонією. Проведений аналіз лікування 503 пацієнтів, у 160 (31,8%) з них визначався синдром низького Т₃. 30-денна смертність у цій групі склала 8,4%, тоді як у контрольній групі (343 пацієнта) – 6,3%. При подальшому аналізі померлих встановлено, що у цих пацієнтів, виявлялися ознаки ниркової недостатності (підвищення рівня креатиніну, сечовини); печінкової недостатності (гіпонатріємія, гіпоальбумінемія); з'являлися ознаки сепсису (тахіка-

рдія >125 уд/хв., зменшенням АТ <90 мм.рт.мт., гіпертермією >38,5⁰С) з розвитком септичного шоку. Тому, у даному дослідженні вільний Т₃ виступав як предиктор розвитку поліорганної недостатності, яка власне і ставала причиною смерті даних пацієнтів [8].

При гнійно-септичних ускладненнях ДГП вищезгаданий синдром до цього часу не вивчався.

Варто очікувати, що критерії синдрому низького Т₃ дозволять покращити прогностичну значимість прокальцитоніну у прогнозуванні оперативного втручання та подальших етапних хірургічних втручань (некрсеквестректомій) при інфекційно-септичних ускладненнях деструктивного панкреатиту, і як наслідок - дозволить зменшити терміни перебування пацієнта у стаціонарі та витрати на лікування.

Література

1. Хомяк І.В. Роль біологічних маркерів у діагностиці гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту / І.В. Хомяк, В.І. Ротар, О.В. Ротар, М.Ф. Назарчук, Г.Г. Петровський, І.І. Чермак // Клінічна хірургія. – 2016. – Т.10, – С. 31-33.
2. Шейко В.Д. Оптимізація хірургічної тактики при обмежених скупченнях рідини у хворих за тяжкого гострого панкреатиту / В.Д. Шейко, А.Г. Оганезян // Клінічна хірургія. – 2013. – Т.12, – С. 22-24.
3. Banks P. A. PRO: Computerized tomographic fine needle aspiration (GT—FNA) is valuable in the management of infected pancreatitis necrosis / P. A. Banks // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 2371 — 2372.
4. P. A. Banks Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by International Consensus / P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // Gut. — 2013. — Vol. 62. — P. 102 — 111.
5. Cumar A. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock / A. Cumar, D. Roberts, K. E. Wood [et al.] // Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 34. — P. 1589 — 1596.
6. Lamontagne François qSOFA for identifying sepsis among patients with infection / François Lamontagne, David A. Harrison, Kathryn M. Rowan. // JAMA. — 2017. — V.317(3). — P. 267-268.
7. Iervasi, G. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. / G. Iervasi [et al.] // Circulation. - 2003. - V.107. - P. 708-713.
8. Liu, J. Low T3 syndrome is a strong predictor of poor outcomes in patients with community-acquired pneumonia. / J. Liu [et al.] // Sci. Rep. — 2016. — V.38. — P. 222-227.
9. The Pancreas / [H. G. Beger, A. Warshaw, M. Buchler et al.]. — Oxford: Blackwell Publ., 2008. — 1050 p.
10. IAP/APA evidence—based guidelines for the management of acute pancreatitis / Working group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. // Pancreatology. — 2013. — Vol. 13. — P. 1 — 15.

Реферат

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭТАПНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ИНФЕКЦИОННО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА

Черкун О.Ю., Касьян В.В., Калюжка А.С., Шейко В.Д.

Ключевые слова: деструктивный панкреатит, синдром lowT₃, инфекционно-септические осложнения, этапная некрсеквестректомия.

В последнее время появляются работы о роли гормонов щитовидной железы в прогнозировании развития бактериальной инфекции. На современном этапе для диагностики гнойно-септических осложнений (ГСУ) используют определение серологических маркеров воспаления: прокальцитонина, С-реактивного белка. Однако использование этих маркеров не позволяет достоверно определить сроки для этапного хирургического вмешательства при инфекционно-септических осложнениях деструктивного панкреатита. Синдром низкого трийодтиронина (синдром lowT₃) является предиктором синдрома полиорганной недостаточности и неблагоприятного течения соматической патологии. При панкреатите данный синдром не изучался. Ожидается, что синдром lowT₃ повысит прогностическую значимость прокальцитонина, и даст возможность четко определять сроки для этапного хирургического лечения инфекционно-септических осложнений деструктивного панкреатита.

Summary

PREDICTION OF STAGED SURGICAL INTERVENTIONS IN SEPTIC COMPLICATIONS OF DESTRUCTIVE PANCREATITIS

Cherkun O.Yu., Kasyan V.V., Kalyuzhka A.S., Sheiko V.D.

Key words: destructive pancreatitis, low T₃ syndrome, septic complications, staged necrosectomy.

Recently, there have been some reports on the role of thyroid hormones in predicting bacterial infection. At the present stage, the assessment of serologic inflammatory markers (procalcitonin, C-reactive protein) is commonly used for the diagnosis of septic complications. However, this approach has shortcomings because these markers do not allow us to reliably identify the timing for staged surgical intervention for septic complications of destructive pancreatitis. Low triiodothyronine syndrome (lowT₃) is a predictor of multiple organ dysfunction syndrome and enables surgeons to foresee the unfavourable course of somatic pathology. The prognostic value of the syndrome in pancreatitis has not been studied well. It is expected that low T₃ syndrome increases prognostic value of procalcitonin, and will provide an opportunity to clearly define a time for staged surgical treatment of septic complications of destructive pancreatitis.