

УДК:616.37-002-036.11-005.98-099

## ПАНКРЕАТОГЕННИЙ АСЦИТ, ПАРАПАНКРЕАТИЧНІ СКУПЧЕННЯ РІДИНИ І ОРГАННА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ

С.М. Чуклін, Т.М. Іванків, О.Б. Гранат

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Реферат.** Перебіг тяжкого гострого панкреатиту ускладнює поліорганна дисфункція, у патогенезі якої важливу роль грають прозапальні медіатори. Їх концентрація збільшується не тільки у сироватці крові, але й у панкреатогенній рідині (ПААР – панкреатит-асоційована асцитична рідина). Визначено вплив ПААР на органну дисфункцію при гострому панкреатиті. Матеріали і методи. Робота ґрунтується на проспективному обстеженні 267 хворих на гострий панкреатит (126 – легкий, 141 – тяжкий). При обстеженні хворих на ГП також визначали рівень прозапальних цитокінів. Результати. Відзначено, що у панкреатогенному асциті міститься високий рівень прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-1в, ІЛ-6 і ІЛ-18. Видалення панкреатогенної рідини покращує перебіг захворювання за рахунок зменшення органної дисфункції і кількості місцевих ускладнень. Висновок. Своєчасна ліквідація панкреатогенних скупчень рідини повинна використовуватись у комплексному лікуванні хворих на гострий панкреатит.

**Ключові слова:** гострий панкреатит, панкреатит-асоційовані скупчення рідини, органна дисфункція, цитокіни

Гострий панкреатит є захворюванням з високим рівнем летальності, особливо при виникненні синдрому системної запальної відповіді і поліорганної дисфункції. Клінічний перебіг гострого панкреатиту може бути різноманітним – від легкого до важкого, загрозливого для життя. Після ініціації захворювання тяжкість патологічного процесу зумовлена складним ланцюгом медіаторів запалення, таких як цитокіни, протеолітичні ферменти, вільні радикали кисню, фрагменти комплементу, ейкозаноїди, які сприяють переходу місцевого пошкодження до системного процесу з виникненням поліорганної дисфункції, сепсису.

Поява панкреатогенного асциту та парапанкреатичних скупчень рідини є характерними виявами гострого деструкційного панкреатиту [6]. Експериментальні дослідження свідчать, що панкреатогенний асцит сприяє наростанню тяжкості поліорганної дисфункції [2]. Панкреатогенна рідина (ПААР – панкреатит-асоційована асцитична рідина) підвищує судинну проникність у різних органах. Цей ефект частково здійснюється через експресію молекул адгезії, зокрема, ICAM-1. Було показано, що експресія молекул адгезії індукується *in vitro* в судинному ендотелії панкреатогенною рідиною [4]. Satake

К. зі співавт. [5] продемонстрували, що інтраперитонеальна ін'єкція ПААР приводить до гістологічних змін в легенях і підвищує летальність, а Denham W. зі співавт. [1], що внутрішньовенне введення індукує гострий респіраторний дистрес-синдром через активування ФНП і ІЛ-1. ПААР може також викликати гепатоцелюлярну дисфункцію [7].

**Метою роботи** було визначення впливу ПААР на органну дисфункцію при гострому панкреатиті.

### Матеріал і методи

Робота ґрунтується на проспективному обстеженні 267 хворих на гострий панкреатит. Діагноз гострого панкреатиту (ГП) встановлювали на підставі анамнезу, об'єктивного обстеження, результатів лабораторного, рентгенологічного, ультрасонографічного (УСГ) обстежень, комп'ютерної томографії (КТ), ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ).

У формулюванні діагнозу використовували Міжнародну класифікацію гострого панкреатиту, яку прийнято в Атланті (США) у 1992 р. Згідно з Міжнародною класифікацією легкий перебіг панкреатиту верифіковано у 126 (47,2%) хворих, тяжкий – у 141 (52,8%). Тяжкий перебіг встановлювали при органній дисфункції, після виявлення на УСГ, КТ або при операції некротичних змін у підшлунковій залозі, скупчень рідини у парапанкреатичних ділянках або у вільній черевній порожнині, наявності парапанкреатичного інфільтрату.

Чоловіків було 188 (70,4%), жінок – 79 (29,6%). Вік хворих був у межах від 17 до 87 років і в середньому становив  $43,3 \pm 0,9$  року. Основним етіологічним чинником захворювання був алкоголь – у 178 (66,7%) хворих, зокрема, у 96 (68,1%) хворих на тяжкий ГП і у 82 (65,1%) – на легкий. Гострий біліарний панкреатит (ГБП) діагностовано у 65 (24,3%) пацієнтів, серед них – у 36 (55,4%) хворих на набряковий панкреатит і у 29 (44,6%) – на некротичний. В одного хворого (0,4%) верифіковано гострий посттравматичний панкреатит, який виник внаслідок закритої травми живота, у 23 (8,6%) хворих не вдалося встановити причину ГП.

Із допомогою відповідних стандартних наборів фірми Eagle Diagnostics (США) на аналізаторі Technicon RA-1000 визначали активність у сироватці крові лактатдегідрогенази, АсАТ, АлАТ, g-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, амілази.

При обстеженні частини хворих на ГП також визначали рівень цитокинів (ІЛ-1b, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-18). Для дослідження використовували стандартні комерційні набори фірм Boehringer Mannheim (ФРН), R&D System GmbH (ФРН), MBL (Японія), Diaclone (Франція) з визначенням на аналізаторах COBAS EIA („Roche”, Франція) і Fasca Flow Cytometry („Becton Dickinson”, США).

Статистичне вичислення показників проводили з допомогою стандартних комп’ютерних програм (Statistica Version 6, StatSoft, Inc.) з визначенням середнього арифметичного (X), помилки середнього арифметичного (m). Різницю між показниками обчислювали за Student, Mann-Whitney або критерієм  $\chi^2$  Pearson і вважали істотною при  $p < 0,05$ . При малих частотах для поліпшення точності показника  $\chi^2$ -квдрат використовували поправку Yates.

### Результати та обговорення

У 57 хворих (45,2%) із гострим інтерстиційним панкреатитом при ультрасонографічному дослідженні візуалізували наявність незначної кількості рідини у парапанкреатичних ділянках чи вільній черевній порожнині. Парапанкреатично рідину виявлено у 56 пацієнтів (44,4%), у чотирьох – у черевній порожнині (3,2%). Поєднане розташування діагностовано у трьох хворих (2,4%).

При тяжкому перебігові гострого панкреатиту парапанкреатично, зокрема, найчастіше у чепцевій сумці, рідину діагностовано у 120 хворих (85,1%), у черевній порожнині – у 83 (58,9%). Їх поєднана візуалізація проведена у 74 хворих (52,5%). Отже, вільну рідину при гострому панкреатиті виявлено у 129 хворих (91,5%) на некротичну форму.

Таким чином, наявність вільної рідини у парапанкреатичних ділянках і вільній черевній порожнині достатньо характерна для гострого

деструкційного панкреатиту ( $\chi^2=48,97$ ,  $p < 0,001$  і  $\chi^2=93,94$ ,  $p < 0,001$ , відповідно).

Ми відзначили, що наявність рідини у парапанкреатичних зонах, чепцевій сумці і у вільній черевній порожнині вірогідно корелює з наявністю системних ускладнень, зокрема легневих, у хворих на гострий панкреатит, що наводить на думку про роль панкреатичного випоту у патогенезі органної дисфункції у цих пацієнтів.

Дослідження, переважно експериментальні, свідчать, що панкреатогенний асцит і парапанкреатичні скупчення рідини, зокрема у чепцевій сумці, містять численні медіатори, які причетні до розвитку системних ушкоджень у відділених органах і системах. Панкреатогенний асцит викликає активування NF- $\kappa$ B, який залучений до вивільнення багатьох цитокинів.

Було проведено визначення різноманітних цитокинів у хворих із тяжким перебігом гострого панкреатиту у рідині, яку отримували при пункції черевної порожнини під контролем ультрасонографії. Відзначено, що у панкреатогенному асциті міститься високий рівень прозапальних цитокинів, зокрема ІЛ-1b, ІЛ-6 і ІЛ-18. Водночас, концентрації інтерлейкінів 1b і 18 істотно перевищували їх вміст у сироватці крові (таб. 1).

Отже, ПААР може сприяти підтриманню патологічного процесу у підшлунковій залозі, локальних і системних ускладнень. ПААР сама експресує *in vitro* молекули адгезії, такі як ICAM-1 і VCAM-1 [4] у судинному ендотелію, підвищує експресію ІЛ-6 і ІЛ-8 у судинному ендотелію і мононуклеарних лейкоцитах [3] через активування NF- $\kappa$ B. В експерименті інтраперитонеальна ін’єкція ПААР викликає пошкодження легень і знижує виживаемість [2]. ПААР активує NF- $\kappa$ B і підвищує експресію ФНП-6 і ІЛ-1b у легенях.

Тому у комплексне лікування хворих на некротичний панкреатит ми визначили доцільним включення евакуації ПААР. Видалення ПААР здійснювали за допомогою пункції чи катетеризації під контролем ультрасонографії, лапароскопічного дренування черевної порожнини.

Таблиця 1

Рівні прозапальних цитокинів в асцитичній чи парапанкреатичній рідині й у сироватці крові хворих на тяжкий гострий панкреатит ( $X \pm m$ )

Субстрат дослідження	Цитокини		
	ІЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	ІЛ-6 (пг/мл)	ІЛ-18 (пг/мл)
Рідина	16,90 $\pm$ 1,20*	654,3 $\pm$ 70,8	973,1 $\pm$ 81,1*
Сироватка крові	9,14 $\pm$ 0,28	545,9 $\pm$ 58,7	550,0 $\pm$ 38,3

Примітка. \* – у відношенні до сироваткових рівнів ( $p < 0,05$ )

Невеликі скупчення рідини, особливо у хворих на набряковий панкреатит, як правило, не вимагають додаткових втручань і зникають після ліквідації запального процесу у підшлунковій залозі після проведеної адекватної терапії.

При легкому перебігові гострого панкреатиту було виконане лише одне одноразове пункційне видалення рідини з чепцевої сумки у кількості 150,0 мл.

У хворих на деструктивний панкреатит евакуацію запальної панкреатогенної рідини проводили 40 хворим, з них тринадцять під час лапароскопічного дренивання. За один раз видаляли від 100 мл рідини до 4 л панкреатогенного асциту.

Контрольоване дослідження провели у 47 хворих. Видалення ПААР проводили у 31 хворого на гострий деструкційний панкреатит, а контрольною групою слугували 16 хворих. В асцитичній рідині і сироватці крові у хворих визначали ІЛ-1в, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-18 протягом лікування (рис. 1). На початку лікування концентрація майже всіх інтерлейкінів була вища в ПААР, ніж у сироватці крові.

Евакуація ексудату покращувала загальний стан хворого, зменшувала явища інтоксикації (зменшувалася частота пульсу, знижувався лейкоцитоз, тощо). У пацієнтів контрольної

групи відмічено поступове зростання рівнів прозапальних медіаторів протягом тижня (рис. 2), що корелювало з появою і прогресуванням органних ускладнень, зокрема, легневих, у 6 (37,5%) хворих.

У пацієнтів основної групи рівень циркулюючих медіаторів знижувався вже на наступний день після видалення ПААР (рис. 3), а появу і погіршення поліорганної дисфункції констатовано лише в 4 (12,9%) з них ( $\chi^2=3,81$ ;  $p=0,050$ ).

Незважаючи на однакову консервативну терапію, у 10 (62,2%) пацієнтів контрольної групи відмічено подальше прогресування некротичних змін, що виявлялося при КТ: поширення зони некрозу, поява додаткових парапанкреатичних скупчень рідини, що завершувалось інфікуванням панкреатичних некротів. У дослідній групі інфікування констатовано у 6 хворих (19,4%) ( $\chi^2=8,75$ ;  $p=0,0031$ ).

Взагалі проведено 40 евакуацій парапанкреатичної рідини чи панкреатогенного асциту у хворих на важкий гострий панкреатит. Треба відмітити, що після цього тільки 6 (15%) хворих потребували хірургічного втручання з приводу інфікування панкреатичних некротів чи панкреатичних і парапанкреатичних абсцесів. У хворих, в яких видалення панкреатогенної рідини не проводили, відкриті операційні втру-

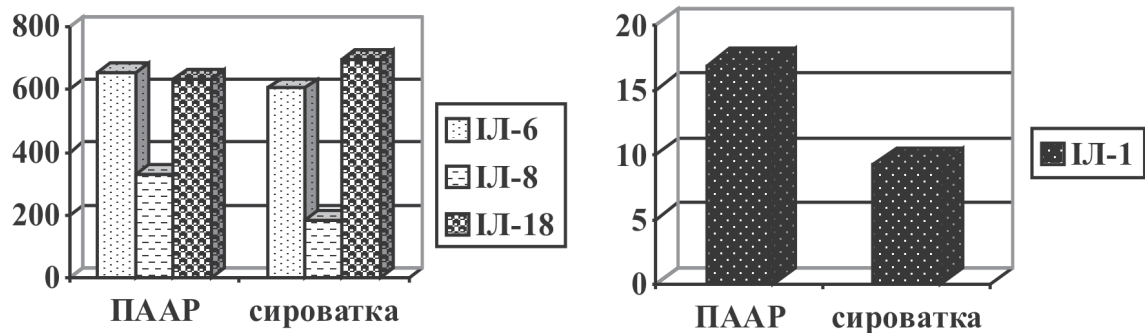


Рис. 1. Концентрації ІЛ-6, ІЛ-8 і ІЛ-18, ІЛ-1в у хворих на гострий деструкційний панкреатит

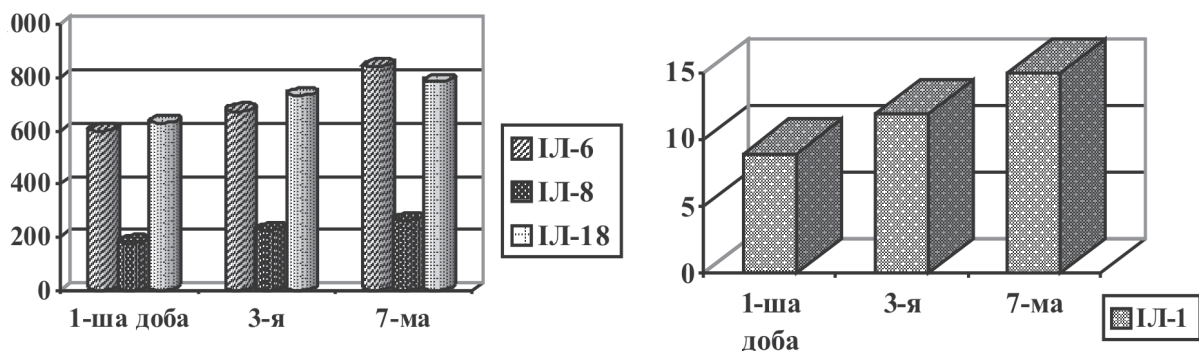


Рис. 2. Динаміка сироваткових концентрацій ІЛ-6, ІЛ-8 і ІЛ-18, ІЛ-1в у хворих на гострий деструкційний панкреатит (контрольна група)

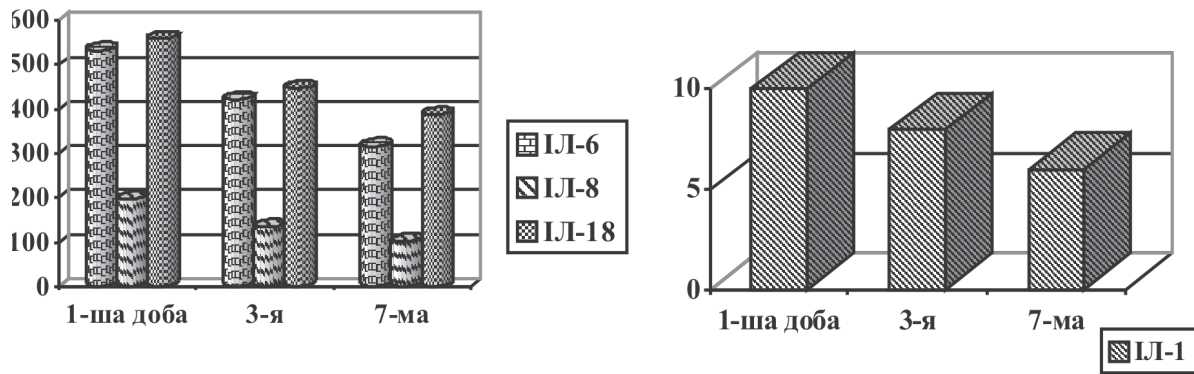


Рис. 3. Динаміка сироваткових концентрацій ІЛ-6, ІЛ-8 і ІЛ-18, ІЛ-1в у хворих на гострий деструкційний панкреатит після видалення ПААР

чання здійснені у 41 з 89 (46,1%) пацієнтів. Таким чином, своєчасна ліквідація панкреатогенних скупчень рідини благоприємно впливає на перебіг захворювання за рахунок своєрідної профілактики гнійних ускладнень ГП ( $\chi^2=11,50$ ;  $p=0,0007$ ).

Вважаючи на токсичний вплив панкреатит-асоційованої асцитичної рідини, було визначено ефективність видалення ПААР на функціональний стан печінки і нирок. При цьому визначали активність трансамінз і концентрацію креатиніну у сироватці крові до і в середньому через 7-10 днів після евакуації ПААР. Контрольні дослідження проведені у хворих, в яких цю процедуру не проводили. Визначено, що після евакуації ПААР значно швидше покращувалася діяльність печінки і нирок (таб. 2).

Це свідчить про доцільність даної маніпуляції для сприятливішого перебігу захворювання у хворих на гострий деструкційний панкреатит.

**З а к л ю ч е н н я**

Евакуація панкреатогенної рідини у хворих на гострий панкреатит покращує загальний стан пацієнтів, зменшує явища інтоксикації. При цьому вже на наступний день після видалення ПААР знижується рівень циркулюючих прозапальних медіаторів. Своєчасна ліквіда-

ція панкреатогенних скупчень рідини сприятливо впливає на перебіг захворювання за рахунок зменшення місцевих і системних ускладнень ГП, поліпшення функціонального стану печінки і нирок.

**ПАНКРЕАТОГЕННЫЙ АСЦИТ, ПАРАПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ СКОПЛЕНИЯ ЖИДКОСТИ И ОРГАНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ**

*С.Н. Чуклин, Т.М. Иванкив, О.Б. Гранат*

**Реферат.** Течение тяжелого острого панкреатита осложняет полиорганная дисфункция, в патогенезе которой важную роль играют провоспалительные медиаторы. Их концентрация увеличивается не только в сыворотке крови, но и в панкреатогенной жидкости (ПААЖ – панкреатит-ассоциированная асцитическая жидкость). Определено влияние ПААЖ на органою дисфункцию при остром панкреатите. Материалы и методы. Работа основана на проспективном обследовании 267 больных острым панкреатитом (126 – легким, 141 – тяжелым). При обследовании больных острым панкреатитом определяли уровни провоспалительных цитокинов. Результаты. В панкреатогенном асците содержится высокий уровень провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1в, ИЛ-6 и ИЛ-18. Удаление панкреатогенной жидкости улучшает течение заболевания за счет уменьшения органою дисфункции и количества местных осложнений. Вывод. Своевременная ликвидация панкреатогенных скоплений жидкости должна применяться в комплексном лечении больных острым панкреатитом.

Таблиця 2  
Активність трансамінз і концентрація креатиніну у сироватці крові хворих на гострий панкреатит при видаленні панкреатогенної рідини ( $\bar{X} \pm m$ )

Показник	Дослідна група		Контрольна група	
	до евакуації ПААР (n=35)	після евакуації (n=28)	при надходженні (n=76)	через 7-10 днів (n=49)
АсАТ мм/(год•л)	0,52±0,07	0,34±0,05*#	0,53±0,04	0,55±0,04
АлАТ мм/(год•л)	0,79±0,14	0,44±0,05*#	0,81±0,09	0,75±0,06
креатинін мМ/л	96,7±6,3	74,3±2,2*#	105,2±6,1	97,8±5,3

Примітка: \* - вірогідність різниці порівняно з вихідними даними ( $p<0,05$ )  
# - вірогідність різниці порівняно з даними контрольної групи ( $p<0,05$ )

**Ключевые слова:** острый панкреатит, панкреатит-ассоциированные скопления жидкости, органная дисфункция, цитокины

#### PANCREATIC ASCITIC FLUID COLLECTIONS AND ORGAN DYSFUNCTION IN ACUTE PANCREATITIS PATIENTS

*S. Chooklin, T. Ivankiv, O. Hranat*

**Abstract.** Severe acute pancreatitis is complicated by multiple organ dysfunction, in which pathogenesis the important role played proinflammatory mediators. Their concentration increase not only in blood serum, but also in pancreatitis-associated fluids (PAAF – pancreatitis-associated ascitic fluid). Influence PAAF on organ dysfunction in acute pancreatitis is defined. Materials and methods. We studied 267 acute pancreatitis patients (126 – mild, 141 – severe). We measured levels of proinflammatory cytokines. Results. In PAAF contains the high level of proinflammatory cytokines, including IL-1 $\beta$ , IL-6, and IL-18. Removing of the PAAF decrease organ dysfunctions and local complications. Conclusion. PAAF liquidation should be applied in complex treatment of acute pancreatitis.

**Keywords:** acute pancreatitis, pancreatitis-associated fluid collections, organ dysfunction, cytokines

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Denham W., Yang J., Norman J. Evidence for an unknown component of pancreatic ascites that induces adult respiratory distress syndrome through an interleukin-1 and tumor necrosis factor-dependent mechanism // *Surgery*. – 1997. – Vol.122. – P.295-301.
2. Fujita M., Masamune A., Satoh A. et al. Ascites of rat experimental model of severe acute pancreatitis induces lung injury // *Pancreas*. – 2001. – Vol.22. – P.409-418.
3. Masamune A., Shimosegawa T., Fujita M. et al. Ascites of severe acute pancreatitis in rats transcriptionally up-regulates expression of interleukin-6 and -8 in vascular endothelium and mononuclear leukocytes // *Dig. Dis. Sci.* – 2000. – Vol.45. – P.429-437.
4. Masamune A., Shimosegawa T., Kimura K. et al. Specific induction of adhesion molecules in human vascular endothelial cells by rat experimental pancreatitis-associated ascitic fluids // *Pancreas*. – 1999. – Vol.18. – P.141-150.
5. Satake K., Koh I., Nishiwaki H. et al. Toxic products in hemorrhagic ascitic fluid generated during experimental acute hemorrhagic pancreatitis in dogs and a treatment which reduces their effect // *Digestion*. – 1985. – Vol.32. – P.99-105.
6. Tsiotos G.G., Sarr M.G. Management of fluid collections and necrosis in acute pancreatitis // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 1999. – Vol.1. – P.139-144.
7. Ueda T., Ho H.S., Anderson S.E. et al. Pancreatitis-induced ascitic fluid and hepatocellular dysfunction in severe acute pancreatitis // *J. Surg. Res.* – 1999. – Vol.82. – P.305-311.