

УДК: 616.37-002-06:616.24]-084

ЗАСТОСУВАННЯ N-АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ І ДЕКСАМЕТАЗОНУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ЛЕГЕНЕВИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ДЕСТРУКТИВНИЙ ПАНКРЕАТИТ**Вацеба Р.Є., Чуклін С.М.***Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра факультетської хірургії, м. Львів*

Резюме: проведено проспективне рандомізоване дослідження у хворих на гострий деструктивний панкреатит. Хворих було поділено на дві основні групи: контрольну (18 хворих) і дослідну (16 хворих). Для профілактики легеневих пошкоджень призначали N-ацетилцистеїн і дексаметазон внутрішньовенно. Частота легеневих ускладнень при профілактичній терапії виявилася значно нижчою. Позитивний клінічний ефект лікування чітко поєднувався зі зменшенням прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-6, ІЛ-18 у сироватці крові. Крім того, збільшувалась концентрація протизапального цитокіну – інтерлейкіну 10.

Ключові слова: гострий панкреатит, легеневі ускладнення, цитокіни

Вступ. Летальність при важкій деструкційній формі гострого панкреатиту (ГП) становить 15-25%. Близько 50% летальних наслідків у ранній період ГП асоціюється з тяжким пошкодженням легень [9]. Легеневі ускладнення часто виникають у хворих на гострий панкреатит (ГП) і можуть характеризуватися помірною гіпоксемією без клінічних і радіологічних змін, плевральним випотом, ателектазами, гострим пошкодженням легень (ГПЛ) і важким гострим респіраційним дистрес-синдромом (ГРДС) [4]. Усі ці вияви часто визначають як панкреатит-асоційоване легеневе пошкодження (ПАЛП).

Респіраційна дисфункція при ГП є головним компонентом синдрому поліорганної дисфункції (СПОД) і часто потребує вентиляційної підтримки.

Багато чинників відіграють важливу роль у морфологічних і функціональних змінах в легенях, основними з яких є цитокіни, хемокіни, молекули адгезії, реактивні різновиди кисню ферменти, ейкозаноїди, компоненти комплекменту, субстанція Р і нейрокінін-1, матричні металопротеїнази. Проте основна частина досліджень проводиться в експерименті [1], а клінічні роботи є поодинокими [8]. Водночас, у клінічних спостереженнях, зазвичай, не надають спеціальної уваги ПАЛП. У вітчизняній літературі ці питання майже не розглядають.

Поліпшення знань про патогенез ПАЛП сприяло апробації в експерименті нових шляхів терапії [2]. Проте клінічні дослідження впливу на медіатори запалення, які беруть участь у патогенезі ГП, були невтішними [3]. На жаль, у цих дослідженнях легеневі ускладнення спеціально не вивчали.

Матеріали і методи. Обстежено 34 хворих на тяжкий гострий панкреатит при надходженні в клініку. Діагноз гострого панкреатиту встановлю-

вали на підставі анамнезу, об'єктивного обстеження, результатів лабораторного, рентгенологічного, ультрасонографічного обстеження, комп'ютерної томографії, ендоскопічної ретроградної холангіо-панкреатикографії. У формулюванні діагнозу використовували Міжнародну класифікацію гострого панкреатиту, яку прийнято в Атланті (США) у 1992 р. Проведено проспективне рандомізоване дослідження. Хворих було поділено на дві основні групи: контрольну (18 хворих) і дослідну (16 хворих). Обидві групи були однакові за віком і статтю, клініко-лабораторними параметрами. Усі хворі цих груп отримували подібну базову інтенсивну консервативну терапію.

Зважаючи на складні патогенетичні процеси, які виникають при респіраційних ускладненнях у хворих на гострий панкреатит, для профілактики легеневих пошкоджень призначали N-ацетилцистеїн у дозі 1200 мг/добу і дексаметазон у дозі 16 мг/добу внутрішньовенно. Препарати застосовували, зазвичай, у середньому протягом семи діб. В основному це стосувалося дексаметазону, щоб запобігти його побічній дії.

У хворих протягом лікування визначали рівень цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-18, фактор некрозу пухлин α – ФНП- α), мієлопероксидази (МПО). Для дослідження використовували стандартні комерційні набори фірм Boehringer Mannheim (ФРН) і MBL (Японія). Імуноферментний аналіз проводили згідно з інструкціями. Результати вимірювали на аналізаторах COBAS EIA („Roche“, Франція) і Fscan Flow Cytometry („Becton Dickinson“, США).

Статистичне вичислення показників проводили з допомогою стандартних комп'ютерних програм (Statistica Version 6, StatSoft, Inc.) з визначенням

середнього арифметичного (\bar{X}), помилки середнього арифметичного (m). Різницю між показниками обчислювали за Student, Mann-Whitney або критерієм χ^2 Pearson і вважали істотною при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх оговорення. Через тиждень у контрольній групі у 8 хворих (44,4%) виникли різноманітні легеневі ускладнення (у всіх випадках у плевральній порожнині, у чотирьох ателектази і у чотирьох – інфільтраційні зміни у легеневій паренхімі). При призначенні специфічної терапії тільки у двох хворих (12,5%) ви-

ник лівобічний плеврит. Такий плеврит частіше не потребує специфічного лікування і зникає протягом двох тижнів при ліквідації основного патологічного процесу.

Таким чином, частота легневих ускладнень при профілактичній терапії значно нижча, ніж у контрольній групі ($\chi^2=4,08$; $p=0,0433$). Для оцінки ефективності профілактичної терапії також досліджували рівень цитокінів у сироватці крові перед призначенням лікування і на 7-му добу. У контрольній групі незначно змінилися концентрації прозапальних цитокінів (табл.1).

Таблиця 1

Концентрації прозапальних цитокінів у крові хворих на гострий некротичний панкреатит (контрольна група) ($\bar{X} \pm m$)

Цитокіни	Термін обстеження	
	перша доба	сьома доба
ІЛ-1 β	8,75 \pm 0,19	8,05 \pm 0,37
ІЛ-6	686,25 \pm 108,04	531,50 \pm 102,24
ІЛ-8	186,25 \pm 7,14	157,00 \pm 9,17*
ІЛ-18	733,60 \pm 50,47	830,60 \pm 58,90
ФНП- α	15,50 \pm 1,68	13,93 \pm 2,22

Примітка: * – істотність різниці порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$)

Практично тільки концентрація інтерлейкіну 8 істотно зменшилася протягом тижня лікування ($p < 0,05$). Інші досліджувані цитокіни мали тільки тенденцію до зменшення або зростання. При цьому, середній рівень ІЛ-1 β зменшився у 1,09 разу, або на 8 відсотків; ІЛ-6 – у 1,29 разу (22,55%), ФНП- α – у 1,11 разу (10,13%). Середня концентрація ІЛ-18 збільшилася у 1,13 разу, або на 13,22%.

При визначенні індивідуальних показників було відзначено, що у хворих із виникненням легневих ускладнень рівень протизапальних цитокінів практично не змінювався, а ще і збільшувався за деякими показниками.

У дослідній групі рівні усіх прозапальних цитокінів зменшилися істотно (табл.2).

Таблиця 2

Концентрації прозапальних цитокінів у крові хворих на гострий некротичний панкреатит (дослідна група) ($\bar{X} \pm m$)

Цитокіни	Термін обстеження	
	перша доба	сьома доба
ІЛ-1 β	9,27 \pm 0,87	5,90 \pm 0,94*
ІЛ-6	690,92 \pm 109,77	233,64 \pm 88,98*
ІЛ-8	164,67 \pm 14,49	101,67 \pm 20,26*
ІЛ-18	785,60 \pm 53,55	465,00 \pm 36,39*
ФНП- α	19,58 \pm 2,60	10,75 \pm 2,23*

Примітка: * – істотність різниці порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$), підкреслені показники вірогідно відрізняються від показників контрольної групи ($p < 0,05$)

При цьому було відзначено, що середня концентрація ІЛ-1 β зменшилася в 1,57 разу, що виразилося у відсотковому значенні – на 36,35%. Рівень інших цитокінів знижувався подібно: ІЛ-6 – у 2,96 разу або на 66,18%; ІЛ-8 – у 1,62 разу або на 38,26%; ІЛ-18 – у 1,69 разу або на 40,80%; ФНП- α – у 1,82 разу або на 45,10%. Отже найсуттєвіше зниження відзначено при вимірюванні ІЛ-6. Порівняно з контрольною групою вірогідне зменшення

прозапальних цитокінів ми визначили майже для всіх цитокінів, окрім ФНП- α .

Отже, позитивний клінічний ефект профілактичної терапії чітко посвідчувався зі зменшенням прозапальних цитокінів у сироватці крові.

Цікавим виявився той факт, що при призначенні N-ацетилцистеїну і дексаметазону збільшувалася концентрація протизапального цитокіну – інтерлейкіну 10 (табл. 3). Хоча дексаметазон як ти-

повий представник глюкокортикоїдних гормонів повинен мати імуносупресивний вплив на синтез і про- і протизапальних цитокінів, рівень ІЛ-10 збі-

льшився на 66,37%, натомість у контрольній групі тільки на 17,80%.

Таблиця 3

Динаміка інтерлейкіну-10 у хворих на гострий некротичний панкреатит при застосуванні N-ацетилцистеїну і дексаметазону ($X \pm m$)

Групи обстежених	Терміни обстеження	
	перша доба	сьома доба
Контрольна	6,01±0,25	7,08±0,33*
Дослідна	5,53±0,14	9,20±0,58*

Примітка: * – істотність різниці порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$), підкреслені показники вірогідно відрізняються від показників контрольної групи ($p < 0,05$)

Важливим є також визначити вплив призначеного лікування на метаболічну активність нейтрофілів. Із цією метою у сироватці крові ми досліджували мієлопероксидазу. У хворих контрольної групи активність мієлопероксидази практично не змінювалася протягом першого тижня, тільки за

середнім показником мала незначну тенденцію до зниження – у 1,14 разу (табл.4). Водночас у дослідній групі активність мієлопероксидази падала суттєво – у 1,93 разу й істотно відрізнялася від вихідних показників і даних контрольної групи.

Таблиця 4

Динаміка мієлопероксидази у хворих на гострий некротичний панкреатит при застосуванні N-ацетилцистеїну і дексаметазону ($X \pm m$)

Групи обстежених	Терміни обстеження	
	перша доба	сьома доба
Контрольна	12,05±0,49	10,55±0,67
Дослідна	11,17±0,81	5,78±0,36*

Примітка: * – істотність різниці порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$), підкреслені показники вірогідно відрізняються від показників контрольної групи ($p < 0,05$)

Головним чинником при цьому було запобігти виникненню гнійних процесів у хворих на гострий панкреатит, оскільки мієлопероксидаза має і бактеріцидну дію. У наших хворих ми не спостерігали гнійно-септичних ускладнень, можливо внаслідок того, що знешкоджувальна функція нейтрофілів зберігалася внаслідок інших механізмів.

Легеневі ускладнення виникають у 15-55% хворих на гострий панкреатит і їх тяжкість є в межах від помірної гіпоксемії без клінічних і радіологічних змін до важкого ГРДС [7].

Зважаючи на складні патогенетичні процеси, які виникають при легневих ускладненнях у хворих на гострий панкреатит, для профілактики легневих пошкоджень ми вирішили застосувати препарати, які інгібують або блокують продукцію різноманітних медіаторів запалення N-ацетилцистеїну у дозі 1200 мг/добу і дексаметазон у дозі 16 мг/добу внутрішньовенно.

При виборі препаратів ми керувалися наступними міркуваннями. Дексаметазон інгібує або блокує продукцію простагландинів, фактора некрозу пухлин α , фактора активації тромбоцитів, інтерлейкінів 1, 6, 8, стимулює синтез ліпокортину – інгібітора фосфоліпази A2, інгібує секрецію хе-

мокінів і цитокінів (RANTES, MCP, еотаксин, GM-CSF і ІЛ-6) у клітинах гладких м'язів дихальних шляхів людини. Позитивний вплив дексаметазону на перебіг ГП вказують в одній клінічній роботі [11].

N-ацетилцистеїн бере участь в інгібуванні NF- κ B, має антиапоптозний ефект, пригнічує експресію судинної молекули адгезії 1 (VCAM-1) на ендотелійних клітинах людини, має антиоксидаційний, цитопротекційний і мікроциркуляційний ефект, інгібує агрегацію нейтрофілів і продукцію ФНП. N-ацетилцистеїн, введений до індукції ГП, повністю захищав від ГПЛ [10]. Введення комбінації кротапотину (scotaropin), інгібітора фосфоліпази A2, і N-ацетилцистеїну запобігало морфологічним і механічним змінам у легенях при експериментальному ГП [5].

Частота легневих ускладнень при профілактичній терапії виявилася значно нижчою. Позитивний клінічний ефект лікування чітко поєднувався зі зменшенням прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-6, ІЛ-18 у сироватці крові. Найсуттєвіше зниження відзначено при вимірюванні ІЛ-6, найменше – ФНП- α .

Крім того, при призначенні N-ацетилцистеїну і дексаметазону збільшувалась концентрація проти-запального цитокіну – інтерлейкіну 10. Вірогідно, дексаметазон може виявляти свою імуносупресивну дію внаслідок підвищення вивільнення типового протизапального інтерлейкіну. Зміни циркуляційних цитокінів під дією дексаметазону у напрямку протизапальних була також підтверджена і деякими іншими авторами [6]. Остаточний результат цього впливу при гострому панкреатиті буде залежати від термінів застосування препарату – від патогенетичних періодів перебігу патологічного процесу (т. зв. терапевтичного вікна). При можливому імуносупресивному стані (на другому-третьому тижні захворювання) або вихідній нейт-

ропені треба чітко визначити доцільність призначення дексаметазону.

Висновки. Таким чином, додавання до лікування у хворих на гострий деструктивний панкреатит дексаметазону і N-ацетилцистеїну зменшувало ризик виникнення легневих ускладнень. Це ґрунтувалося на особливостях дії цих препаратів, що виявлялося у пригніченні синтезу прозапальних цитокінів і підвищенні вивільнення протизапальних. Паралельно покращувалася стійкість ендотеліальних клітин, зменшувалася здатність нейтрофілів до адгезивних процесів і їх метаболітична активність. Все це сприяло підвищенню стійкості легеневої тканини до пошкоджуючих потенціалів.

ЛІТЕРАТУРА

62. Bhatia M., Wong F.L., Cao Y. et al. Pathophysiology of acute pancreatitis // *Pancreatology*. – 2005. – Vol.5. – P.132-144.
63. Haraldsen P., Wang X.D., Sun Z.W. et al. Pancreatitis-associated pulmonary injury: Effects of lexipafant, a platelet-activating factor antagonist // *J. Organ Dysfunction*. – 2006. – Vol.2. – P.53-64.
64. Johnson C.D., Kingsnorth A.N., Imrie C.W. et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis // *Gut*. – 2001. – Vol.48. – P.62-69.
65. Lankisch P.G., Dröge M., Becher R. Pulmonary infiltrations: sign of severe acute pancreatitis // *Int. J. Pancreatol.* – 1996. – Vol.19. – P.113-115.
66. Leme A.S., Lichtenstein A., Arantes-Costa F.M. et al. Acute lung injury in experimental pancreatitis in rats: pulmonary protective effects of crotapotin and N-acetylcysteine // *Shock*. – 2002. – Vol.18. – P.428-433.
67. Morariu A.M., Loef B.G., Aarts L.P.H. J. et al. Dexamethasone: benefit and prejudice for patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting. A study on myocardial, pulmonary, renal, intestinal, and hepatic injury // *Chest*. – 2005. – Vol.128. – P.2677-2687.
68. Pitchumoni C., Agarwal N., Jain N.K. Systemic complications of acute pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 1988. – Vol.83. – P.597-606.
69. Rau B., Baumgart K., Paszkowski A.S. et al. Clinical relevance of caspase-1 activated cytokines in acute pancreatitis: High correlation of serum interleukin-18 with pancreatic necrosis and systemic complications // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol.29. – P.1556-1562.
70. Steer M. Relationship between pancreatitis and lung diseases // *Respir. Physiol.* – 2001. – Vol.128. – P.13-16.
71. Wang X.D., Deng X.M., Haraldsen P. et al. Antioxidant and calcium channel blockers counteract endothelial barrier injury induced by acute pancreatitis in rats // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol.30. – P.1129-1136.
72. Wang Z.F., Liu C., Lu Y. et al. Dexamethasone and dextran 40 treatment of 32 patients with severe acute pancreatitis // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol.10. – P.1333-1336.

SUMMARY

N-ACETYLCYSTEINE AND DEXAMETHASONE IN THE PREVENTION OF RESPIRATORY COMPLICATIONS IN ACUTE PANCREATITIS

Vatseba R., Chooklin S.

Prospective randomized study in patients with severe acute pancreatitis was used. Patients are divided in two groups: control (18 patients) and research (16 patients). N-acetylcysteine and dexamethasone was used intravenously for lung injuries prevention. Frequency of pulmonary complications in preventive therapy was below. The positive clinical effect was combined with decrease proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-6, IL-18 in serum. Besides, concentration of anti-inflammatory cytokine IL-10 increased.

Key words: acute pancreatitis, pulmonary complications, cytokines