

КОРЕКЦІЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ДИСЦИТОКІНЕМІЇ У ХВОРИХ ЗА ТЯЖКОГО ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ ПРИ ПРОВЕДЕННІ РАННЬОЇ РІДИННОЇ РЕСУСЦИТАЦІЇ

О. І. Дацюк, Г. В. Бевз, А. І. Семененко

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

CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND DYSCYTOKINEMIA IN PATIENTS, SUFFERING AN ACUTE PANCREATITIS WHILE CONDUCTION OF EARLY LIQUID RESUSCITATION

O. I. Datsyuk, G. V. Bevz, A. I. Semenenko

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

Гострий панкреатит (ГП) належить до найбільш тяжких захворювань органів черевної порожнини, характеризується швидко прогресуючим перебігом, стабільно високою летальністю у середньому — 4 — 15%, при деструктивних формах — 50 — 85% [1 — 3]. До ключових патогенетичних механізмів панкреонекрозу та поліорганної дисфункції/недостатності (ПОН) належить ендотеліальна дисфункція з формуванням мікроциркуляторно—мітохондріального дистрес—синдрому на тлі прозапального патерну [4]. Важливу роль в регуляції функціонального стану ендотелію, агрегації тромбоцитів та запальної відповіді відіграє регуляторна молекула — оксид азоту (NO). В умовах ССЗВ в мікроциркуляторному руслі виникає дефіцит L—аргініну, що асоціюється з пригніченням продукції в ендотелію вазодилататора NO, накопиченням вазоконстрикторних молекул (ендотеліну—1 тощо), гіпоперфузією та ішемічним ушкодженням органів [5]. Встановлена клінічна ефективність внутрішньовенної інфузії L—аргініну гідрохлориду, спрямованої на підтримку мікроциркуляції, за септичного шоку [6]. Проте, питання щодо доцільності включення препаратів L—аргініну у комплекс інфузійної терапії у хво-

рих за тяжкого ГП в ранній фазі захворювання не вирішене.

Мета дослідження: вивчити функціональний стан ендотелію судин, дисцитокінемію та показники ССЗВ у хворих за тяжкого ГП при проведенні ранньої рідинної ресусцитації з використанням L—аргініну гідрохлориду.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 79 хворих, у яких діагностований тяжкий ГП, віком від 19

Реферат

Вивчено функціональний стан ендотелію судин, дисцитокінемію та показники синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) у хворих за тяжкого гострого панкреатиту (ГП) при проведенні ранньої рідинної ресусцитації з використанням L—аргініну гідрохлориду. Обстежені 79 хворих, у яких діагностований ГП. Встановлено, що включення до стартової інфузійної терапії L—аргініну гідрохлориду більш ефективно зменшувало тяжкість ендотеліальної дисфункції, вираженість дисцитокінемії, запального синдрому та органної дисфункції у хворих за тяжкого ГП на ранніх етапах, ніж при застосуванні стандартних методів рідинної ресусцитації.

Ключові слова: гострий панкреатит; ендотеліальна дисфункція; цитокіни; ресусцитація.

Abstract

Functional state of vascular endothelium, dyscytokinemia and indices of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) were studied in patients, suffering severe acute pancreatitis (AP) while conduction of early liquid resuscitation, using L—arginine hydrochloride. There were examined 79 patients, in whom an AP was diagnosed. It was established, that inclusion of L—arginine hydrochloride into the initial infusion therapy complex have reduced the severity of endothelial dysfunction, significant of dyscytokinemia, inflammatory syndrome and the organs dysfunction in patients, suffering severe AP on early stages, more effectively, than while application of standard methods of the liquid resuscitation.

Keywords: acute pancreatitis; endothelial dysfunction; cytokines; resuscitation.

до 78 років, у середньому (46,47 ± 15,54) року, в тому числі 55 (69,6%) чоловіків та 24 (30,4%) жінки. Хворих лікували у клініці в період з 2004 по 2012 р. Клінічну форму ГП встановлювали на підставі рекомендацій Atlanta Symposium (1992) та наказу МОЗ України від 02.04.10 № 297. Наявність та вираженість ССЗВ визначали за критеріями Північноамериканської узгоджувальної конференції (1992) [7]. Тяжкість стану пацієнтів оцінювали за шкалою APACHE II, наявність та тяжкість ор-

ганної дисфункції — за шкалою SOFA. Дослідження проведене з дотриманням етичних принципів Гельсінської декларації (1983) та морально—правових вимог згідно наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Всі хворі дали поінформовану згоду на участь у дослідженні.

Залежно від типу стартової інфузійної терапії хворі розподілені на дві групи. У 45 пацієнтів (1—ша група) проводили стандартну рідинну ресусcitaцію: розчини кристалолідів, самостійно або в поєднанні з препаратами гідроксиетилкрохмалю (ГЕК 130/0,4 в дозі 5 мл/кг маси тіла на добу) чи розчинами багатоатомних спиртів (сорбілакт, реосорбілакт) у співвідношенні 3:1. Чоловіків було 33 (73,3%), жінок — 12 (26,7%). У 34 пацієнтів (2—га група) до стандартного комплексу інфузійної терапії додавали 4,2% розчин L—аргініну гідрохлориду (тивортин®, ТОВ Юрія—Фарм, Україна) по 100 мл внутрішньовенно 1 раз на добу. Чоловіків було 22 (64,7%), жінок — 12 (35,3%). Тривалість лікування 7 діб. Після стартової оцінки динаміку клініко—лабораторних показників визначали через 48 — 72 год і на 7—му добу лікування.

Функціональний стан ендотелію судин визначали за величиною ендотеліозалежної дилатації плечової артерії (ЕЗД ПА) в пробі з реактивною гіперемією з використанням еходоплера у 2D, CFM—режимі сканування імпульсним датчиком 12L (5—12 МГц). Післяішемічне збільшення діаметра судини ($\Delta d1\%$) оцінювали через 90 с після реактивної гіперемії. Величина ЕЗД ПА більша ніж на 20% від вихідної свідчила про нормальну функцію ендотелію, від 10 до 20% — про зниження його функції, менше 10% — про дисфункцію ендотелію. Наявність ендотеліальної дисфункції також оцінювали за рівнем вазоконстриктора ендотеліну—1 у сироватці крові, що визначали імуноферментним методом з набором "Endothelin—1 EIA Kit" (Cormay, Англія).

Активність запальної реакції оцінювали за рівнем С—реактивного

протеїну (СРП); прозапального цитокіну — фактору некрозу пухлин—альфа (ФНП—альфа); протизапального цитокіну — інтерлейкіну—4 (ІЛ—4) у сироватці крові, що визначали імуноферментним методом з наборами "hsCRP ELISA" (DRG, США), "Human TNF α ELISA" (Diaclone, Франція), "IL—4 ELISA" (Diaclone, Франція) відповідно до інструкції фірми—виробника. Вираженість дисцитокінемії оцінювали за співвідношенням рівня ФНП—альфа / ІЛ—4. Для встановлення референтних величин лабораторних показників проаналізований 21 зразок сироватки крові практично здорових донорів віком у середньому ($42,0 \pm 10,4$) року.

Статистична обробка результатів проведена за стандартними методами у пакеті прикладних програм SPSS20 (©SPSS Inc.). Результати наведені як $\bar{x} \pm \sigma$, медіана та інтерквартильний інтервал Me [P_{25} ; P_{75}] залежно від розподілу даних.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клініко—демографічна характеристика груп хворих (табл. 1)

Таблиця 1. Клініко—демографічна характеристика груп хворих

Показник	Розподільча ознака	Величина показника в групах хворих	
		1—й (n=45)	2—й (n=34)
Вік, років	Me [P_{25} ; P_{75}]	49,6 [33,2; 65,3]	44,6 [31,5; 62,3]
Маса тіла, кг	$\bar{x} \pm \sigma$	82,7 \pm 21,7	74,8 \pm 18,3
Госпіталізація у ВАІТ, год	$\bar{x} \pm \sigma$	24,9 \pm 13,6	26,7 \pm 15,37
APACHE II, балів	$\bar{x} \pm \sigma$	13,2 \pm 4,06	12,8 \pm 5,07
SOFA, балів	$\bar{x} \pm \sigma$	3,41 \pm 2,66	3,49 \pm 2,44
Оцінка тяжкості ССЗВ за кількістю ознак	$\bar{x} \pm \sigma$	2,98 \pm 0,72	2,88 \pm 0,84
Застосовані засоби інфузійної терапії			
кристаліди	абс. (%)	32 (71,1)	24 (70,6)
кристаліди + ГЕК	абс. (%)	6 (13,3)	5 (14,7)
кристаліди + розчини багатоатомних спиртів	абс. (%)	7 (15,6)	5 (14,7)

Таблиця 2. Вихідний рівень ендотеліну—1 у сироватці крові хворих за ГП

Рівень ендотеліну—1, пг/мл	Частота виявлення в групах			
	здорових (n=21)		хворих на ГП (n=79)	
	абс.	%	абс.	%
Нормальний (менше 4)	18	85,7	0*	0
Помірно високий (4 — 6)	2	9,5	7	8,9
Високий (понад 6)	1	4,8	72*	91,1

Примітка. * — різниця показників достовірна у порівнянні з такою у здорових осіб ($P < 0,001$).

свідчила про їх репрезентативність за статтю, віком, масою тіла, тривалістю перебування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ), стартовою оцінкою за шкалою APACHE II та тяжкістю ПОН за шкалою SOFA ($p > 0,05$). Групи хворих також були заставні за застосуванням варіантів стартової інфузійної терапії.

Тригерним механізмом у виникненні дисфункції ендотелію за різних патологічних станів є активація ендотеліоцитів (під впливом цитокінів, активних форм калію та азоту, токсичних інтермедіатів тощо) з подальшим порушенням продукції судинних факторів з переважанням вазоконстрикторних, протромбогенних та прозапальних впливів [8]. Одним з таких факторів є потужний вазоконстриктор ендотеліну—1, високий рівень якого в сироватці крові вважають потенційним предиктором тяжкості ГП [9]. Після госпіталізації у ВАІТ вміст ендотеліну—1 у хворих за тяжкого ГП був достовірно вищим (у 2,39 разу, $p < 0,001$), ніж у практично здорових осіб (табл. 2). Результати персентильного аналізу свідчили, що у

85,7% здорових донорів рівень ендотеліну—1 у сироватці не перевищував 4 пг/мл, у 91,1% хворих за ГП виявляли високий рівень цього показника (понад 6 пг/мл), що може свідчити про переважання констрикторних тенденцій та формування ендотеліальної дисфункції.

Групи хворих, розподілені за видами лікування, були репрезентативні за стартовим рівнем ендотеліну—1 у сироватці крові, що становив відповідно $(8,74 \pm 1,42)$ та $(8,96 \pm 1,57)$ пг/мл ($p > 0,05$). Динаміка рівня ендотеліну—1 у хворих за ГП суттєво різнилася залежно від типу інфузійної терапії. Так, у хворих 1—ї групи на 2—3—тю добу виявляли збільшення вмісту ендотеліну—1 на 24,2% ($p < 0,05$) у порівнянні з вихідним. У хворих 2—ї групи відзначали стійку тенденцію до зниження рівня ендотеліну—1 у сироватці на 12,4% ($p = 0,1$).

Під впливом стандартної інфузійної терапії на 7—му добу у хворих 1—ї групи спостерігали достовірне зниження рівня ендотеліну—1 у сироватці крові у порівнянні з таким на 2—3—тю добу — з $(10,5 \pm 1,42)$ до $(7,54 \pm 1,15)$ пг/мл ($p < 0,05$). Під впливом інфузійної терапії з включенням L—аргініну гідрохлориду відзначали більш суттєве коригування рівня ендотеліну—1, що знизився з $(7,85 \pm 1,38)$ до $(5,59 \pm 1,84)$ пг/мл ($p < 0,05$).

Таким чином, на всіх етапах спостереження рівень ендотеліну—1 у сироватці хворих 1—ї групи був достовірно вищим (на 34—36%, $p < 0,05$), ніж у хворих 2—ї групи, що може свідчити про персистенцію ушкодження ендотелію. Тому на наступному етапі дослідження проведена оцінка функціонального стану ендотелію судин за показником судинно—рухової функції ПА у хворих за ГП.

За тяжкого ГП впродовж 24 — 48 год захворювання відзначали виражене порушення ендотеліальної функції судин, про що свідчило зниження ЕЗД ПА на пробу з реактивною гіперемією. Після госпіталізації у ВАІТ у хворих 1—ї та 2—ї груп ЕЗД ПА у середньому була достовірно менша (на 25,2 — 38,8%, $p < 0,01$), ніж

у практично здорових осіб, що свідчило про переважання вазоконстрикторної відповіді і узгоджувалося з змінами рівня ендотеліну—1 за результатами кореляційного аналізу ($r = 0,42$; $p < 0,05$).

Під впливом інфузійної терапії на 2 — 3—тю добу не спостерігали вірогідних змін ЕЗД ПА у хворих обох груп, що може свідчити про збереження вазоконстрикторних впливів. На 7—му добу у хворих 2—ї групи відзначали достовірне збільшення ЕЗД ПА з $(6,73 \pm 2,68)$ до $(9,12 \pm 2,71)$ % ($p < 0,001$), тоді як в 1—ї групі цей показник майже не змінився. Отже, адекватне відновлення ендотеліального пулу L—аргініну сприяло нормалізації функціонального стану ендотелію судин, зменшенню гіпоксії та порушення мікроциркуляції, що може асоціюватись з пригніченням активності запального процесу в підшлунковій залозі та зменшення вираженості генералізованої запальної реакції. Тому на наступному етапі досліджена динаміка активності запального процесу в групах хворих залежно від виду інфузійної терапії.

Після госпіталізації у ВАІТ у хворих виявлене значне підвищення рівня СРП у сироватці — до 105,3 [69,8; 147,2] мг/л (в нормі менше 6 мг/л), ФНП—альфа — до 133,1 [78,9; 174,5] пг/мл, ІЛ—4 — до 21,5 [12,4; 29,8] пг/мл; у практично здорових осіб — відповідно 4,16 [3,18; 5,27] та 8,05 [5,42; 11,4] пг/мл ($p < 0,001$). У хворих спостерігали виражену дисцитокінемію з чітким прозапальним вектором, про що свідчило значне збільшення співвідношення рівня ФНП—альфа / ІЛ—4 у порівнянні з таким у здорових донорів — відповідно 7,85 [3,82; 11,5] і 0,57 [0,35; 0,82]. Виявлені зміни свідчили про генералізацію запального процесу на етапах асептичного аутолізу та некробіозу підшлункової залози.

В умовах запалення внаслідок активації індукцйбельної NO—синтази збільшується споживання лейкоцитами L—аргініну, і в циркуляторному руслі та тканинах підвищується рівень NO та його метаболітів з прозапальними властивостями [4, 5]. Виникає питання, як введення L—аргі-

ніну впливатиме на перебіг ССЗВ у умовах ГП. Виявилось, що інфузія L—аргініну гідрохлориду не спричиняла додаткової прозапальної стимуляції на ранніх етапах, про що свідчила динаміка рівня гострофазних медіаторів у хворих за тяжкого ГП. На 2 — 3—тю добу у хворих 2—ї групи не спостерігали суттєвого підвищення рівня СРП та ФНП—альфа у сироватці крові у порівнянні з вихідним, на відміну від хворих 1—ї групи. На 7—му добу у хворих 2—ї групи відзначали більш суттєве зниження рівня СРП — на $(18,7 \pm 14,6)$ %, ФНП—альфа — на $(17,4 \pm 10,2)$ % та підвищення рівня ІЛ—4 — на $(48,6 \pm 18,5)$ % відносно вихідного у порівнянні з динамікою цих показників у хворих 1—ї групи.

На 7—у добу у хворих 2—ї групи реєстрували більш значне зменшення співвідношення рівня ФНП—альфа / ІЛ—4 у порівнянні з таким у 1—ї групі — відповідно на $(52,4 \pm 28,6)$ та $(25,9 \pm 15,4)$ % ($p < 0,05$). В інших дослідження також було показано, що введення L—аргініну не підвищувало активність запальної реакції при сепсисі [6], що, ймовірно, пов'язане з ендотелійпротективним та імуномодулюючим ефектами цієї амінокислоти [5].

Динаміка функціонального стану ендотелію та активності запального процесу за різних схем лікування узгоджувалась з динамікою тяжкості ССЗВ у хворих за тяжкого ГП. Частота поліорганної дисфункції у хворих 2—ї групи була достовірно меншою, ніж у 1—ї групі — відповідно 45,8 і 71,4% ($p < 0,05$). Летальність наприкінці дослідження була нижчою у 2—ї групі, ніж у 1—ї групі (відповідно 29,4 та 37,7%), хоча різниця недостовірна.

Отже, застосування L—аргініну гідрохлориду у схемі інфузійної терапії сприяло підвищенню ефективності васкулоендотеліальної підтримки, зменшенню тяжкості генералізованої запальної реакції, збереженню функції підшлункової залози та стримувало формування поліорганної недостатності / дисфункції. Вивчення можливостей цілеспрямованої корекції васкулоендотеліальних розладів на ранніх етапах ГП є

перспективним напрямком подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

1. У хворих за тяжкого ГП виявляли підвищення рівня ендотеліну—1 у сироватці крові (у 2,39 разу), що асоціювалося з зниженням ЕЗД ПА ($r=0,42$; $p<0,05$). Включення в ком-

плекс інтенсивної терапії L—аргініну гідрохлориду забезпечувало зниження рівня ендотеліну—1 у сироватці (в 1,3—1,4 разу) та зменшення вираженості ендотеліальної дисфункції, що асоціювалося з підвищенням ефективності рідинної ресусцитації за тяжкого ГП.

2. У хворих за тяжкого ГП застосування L—аргініну гідрохлориду не спричиняло прозапальної стимуляції на 2—3—тю добу і зумовлювало достовірне зниження рівня СРП та вираженості дисцитокінемії на 7—му добу на тлі стандартної інфузійної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дацюк О. І. Систематичний огляд досліджень режимів інфузійної терапії в комплексі лікування гострого панкреатиту / О. І. Дацюк, Н. В. Титаренко // Медицина неотлож. состояний. — 2015. — №7 (70). — С. 31 — 34.
2. Козаченко А. В. Острый панкреатит / А. В. Козаченко // Вестн. Клуба панкреатологов. — 2012. — № 15. — С. 11 — 15.
3. Удосконалені алгоритми діагностики та лікування гострого панкреатиту: метод. рекомендації. — К.: МОЗ України, НАМН України, 2012. — 80 с.
4. Zhang X. P. Inflammatory mediators and microcirculatory disturbance in acute pancreatitis / X. P. Zhang, Z. J. Li, J. Zhang // Hepatobil. Pancr. Dis. Int. — 2009. — Vol. 8, N 4. — P. 351 — 357.
5. Arginine and citrulline and the immune response in sepsis / K. A. Wijnands, T. M. Castermans, M. P. Hommen [et al.] // Nutrients. — 2015. — Vol. 7, N 3. — P. 1426 — 1463.
6. Luiking Y. C. Arginine infusion in patients with septic shock increases nitric oxide production without haemodynamic instability / Y. C. Luiking, M. Poeze, N. E. Deutz // Clin. Sci (Lond). — 2015. — Vol. 128, N 11. — P. 57 — 67.
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.
8. Liao J. K. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation / J. K. Liao // J. Clin. Invest. — 2013. — Vol. 123, N 2. — P. 540 — 541.
9. Is there a role for serum endothelin in predicting the severity of acute pancreatitis? / J. Bennett, D. Cooper, A. Balakrishnan [et al.] // Hepatobil. Pancr. Dis. Int. — 2006. — Vol. 5, N 2. — P. 290 — 293.

