

УДК 616.37-002-085.281-039.72

ДАЦЮК О.І.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова

ПРОТЕКТИВНИЙ ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ L-АРГІНІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ГЕМОДИНАМІКУ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНУ ФУНКЦІЮ В РАННІЙ ФАЗІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Резюме. Метою проведеного дослідження було вивчити ефект стартової рідинної ресусцитації з використанням препарату L-аргініну гідрохлориду на показники гемодинаміки, запалення, ендотеліальної дисфункції та результати лікування гострого панкреатиту в ранній фазі. Було обстежено 79 хворих із гострим панкреатитом. Встановлено, що включення в схему лікування ранньої фази гострого панкреатиту препарату L-аргініну гідрохлориду (група L-аргініну, n = 34) сприяло більш швидкому регресу клінічних проявів захворювання, у тому числі гемодинамічних порушень та дихальних розладів, ніж у групі порівняння (n = 45), а також поліпшенню кровотоку в підилунковій залозі, протекції функції ендотелію.

Ключові слова: гострий панкреатит, гемодинаміка, ендотеліальна функція, інфузійна терапія.

Вступ

Гострий панкреатит (ГП) є найбільш тяжким захворюванням органів черевної порожнини. Тяжкі форми панкреатитів становлять 20–25 % спостережень, що супроводжуються високим відсотком летальності [1, 6, 9]. Тяжкий ГП характеризується розвитком панкреонекрозу, активацією цитокінів, виникненням синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) та синдрому поліорганної дисфункції [3]. Результати численних досліджень показали, що розлади мікроциркуляції та перфузії відіграють ключову роль у патогенезі некрозу [2, 5, 7]. На відміну від звичайної гіповолемії, викликаній травмою або кровотечею, порушення мікроциркуляції при тяжких формах ГП викликано розвитком ССЗВ. Так, гіперпродукція запальних інтерлейкінів у рамках маніфестації ССЗВ спричиняє ендотеліальну дисфункцію, розлади мікроциркуляції з наступним збільшенням проникності капілярів, що призводить до синдрому капілярного витоку на фоні поліорганної недостатності (ПОН) [7, 8].

Таким чином, дослідження можливостей впливу на механізми розвитку та клінічні прояви ССЗВ при ГП на ранніх етапах розвитку захворювання є надзвичайно актуальним завданням сучасної анестезіології та інтенсивної терапії. У зв'язку з цим у нашому дослідженні ми порівняли клінічні результати різних варіантів інфузійної терапії, у тому числі із застосуванням препарату L-аргініну гідрохлориду, при ГП тяжкого ступеня. Крім того, були досліджені ефекти на системну та спланхнічну гемодинаміку, запальну реакцію, ендотеліальну дисфункцію.

Матеріал та методи

До дослідження включено 79 пацієнтів (55 чоловіків, 24 жінки) віком від 19 до 78 (у середньому — $46,47 \pm 15,54$) років із тяжким перебігом ГП. Критеріями включення в дослідження були: вік від 18 років; верифікований інструментальними методами дослідження (УЗД, КТ) діагноз ГП; стартова оцінка за шкалою APACHE II від 8 балів і вище. Організація дослідження ґрунтувалася на положеннях Гельсінської декларації 1983 року. Від усіх хворих було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Усі пацієнти були розділені на 2 групи. Пацієнтам групи L-аргініну (n = 34) на фоні повного комплексу інтенсивної терапії ГП призначалась інфузійна форма L-аргініну гідрохлориду, другу групу (групу порівняння) становили 45 хворих, які зазначений препарат не отримували.

Наявність та ступінь вираженості ССЗВ визначали за критеріями Північноамериканської узгоджувальної конференції 1992 року. Для об'єктивної оцінки тяжкості стану пацієнтів використовували систему APACHE II, наявності і вираженості органної дисфункції — шкалу SOFA.

Для моніторингу параметрів центральної гемодинаміки виконували ехокардіографію в M-режимі за допомогою ультразвукових сканерів

Адреса для листування з автором:

datsyuk4@ukr.net

© Дацюк О.І., 2014

© «Медицина невідкладних станів», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

HDI-5000 SonoCT (Philips, Нідерланди) та SDU-2000 (Shimadzu, Японія) у М-режимі. Для отримання кількісних та якісних характеристик кровотоку в магістральних судинах гепатопанкреатодуоденального простору використовували режим імпульсно-хвильової доплерографії.

Для оцінки функції судинного ендотелію використовувалась методика D. Celermajer (1997) для визначення ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії в пробі з реактивною гіперемією за допомогою еходоплера у 2D-, CFM-режимі імпульсним датчиком 12L (5–12 МГц) [4]. Післяішемічний приріст діаметра судини ($\Delta d_1\%$) розцінювали як ЕЗВД судини. Збільшення діаметра плечової артерії понад 20 % свідчило про нормальну функцію судинного ендотелію, від 10 до 20 % — про знижену функцію судинного ендотелію, менше за 10 % — про дисфункцію ендотелію.

Статистичну обробку даних виконували у статистичному пакеті SPSS20 (©SPSS Inc.). Кількісні параметри у таблицях наведені у вигляді середнього значення (mean) \pm середнє квадратичне відхилення (SD).

Результати дослідження та їх обговорення

Клініко-демографічні характеристики

Досліджувані групи були порівнянними за статтю (метод χ^2 ; $p > 0,05$), віком, масою тіла, оцінкою тяжкості стану за шкалою APACHE II та тяжкістю ССЗВ за кількістю його ознак (критерій Манна — Уїтні; $p > 0,05$), структурою та тяжкістю органних дисфункцій за шкалою SOFA, а також вихідними значеннями аналізованих параметрів центральної та спланхнічної гемодинаміки ($p > 0,05$) (табл. 1).

Системна гемодинаміка

Аналіз системної гемодинаміки і функціонального стану міокарда лівого шлуночка у хворих із тяжким ГП показав, що порівняно з групою порівняння застосування L-аргініну сприяло більш швидкому регресу клінічних проявів захворювання, зокрема гемодинамічних порушень та дихальних розладів. Так, початково знижений показник механічної роботи лівого шлуночка хворих групи L-аргініну збільшувався вірогідно швидше та був вірогідно вищим упродовж 3–7 діб порівняно з групою порівняння (рис. 1А). Систолічний тиск у легеневій артерії на 3–7 діб був вірогідно нижчим у групі L-аргініну порівняно з групою порівняння (рис. 1Б).

Спланхнічна гемодинаміка

Дослідження параметрів спланхнічного кровообігу було виконано тільки у 62 із 79 хворих на тяжкий ГП, у яких візуалізація судин спланхнічного простору була можливою. На початку дослідження було встановлено підвищені середні показники пікової систолічної швидкості кровотоку та індексу резистентності порівняно з формальною нормою у всіх досліджуваних судинах на всіх етапах дослідження. Підвищення кінцевої діастолічної швидкості кровотоку відзначили в загальній печінковій і в селезінковій артеріях також на всіх етапах спостереження та лікування у відділенні анестезії й інтенсивної терапії (ВАІТ), а у верхній брижовій артерії — на 7-му добу з моменту надходження у ВАІТ.

Аналіз результатів дослідження показав, що на 7-му добу лікування у ВАІТ пікова систолічна швидкість кровотоку в усіх аналізованих судинах вияви-

Таблиця 1. Характеристика хворих на тяжкий гострий панкреатит та їх розподіл на групи

Показники	Група L-аргініну (n = 34)	Група порівняння (n = 45)
Вік, роки	44,56 \pm 13,10	49,60 \pm 15,73
Стать, n (%):		
— чоловіки	22 (64,7)	33 (73,3)
— жінки	12 (35,3)	12 (26,7)
Маса тіла, кг	74,76 \pm 18,31	82,73 \pm 21,66
Оцінка ССЗВ за кількістю ознак	2,18 \pm 1,19	2,56 \pm 1,22
APACHE II, бали	10,79 \pm 4,93	12,2 \pm 4,34
SOFA, бали	3,88 \pm 2,41	4,98 \pm 3,47

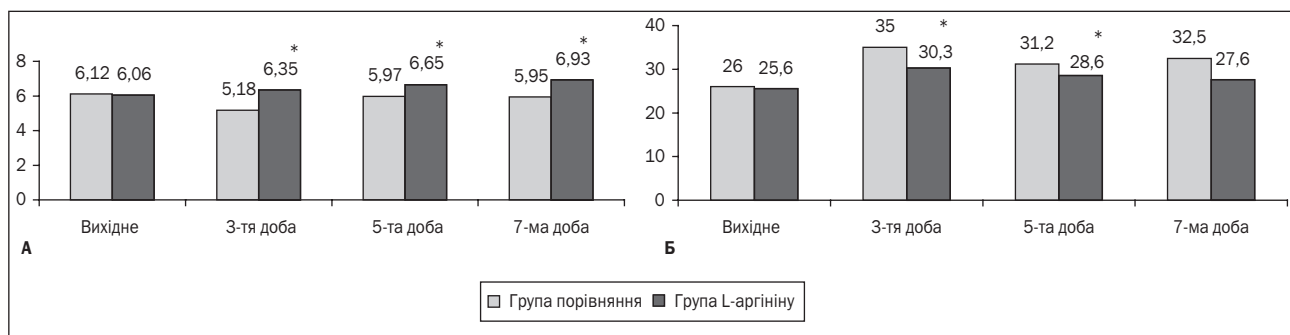


Рисунок 1. Динаміка показника механічної роботи лівого шлуночка (кг/хв/м²) (А) та систолічного тиску в легеневій артерії (мм рт.ст.) (Б) у пацієнтів із тяжким гострим панкреатитом

Примітка: * — $p < 0,05$ щодо групи порівняння.

лась вірогідно нижчою в пацієнтів групи L-аргініну порівняно з групою порівняння (критерій Манна — Уїтні; $p < 0,05$), у загальній печінковій артерії ($p = 0,025$), селезінковій артерії ($p = 0,009$) та у верхній брижовій артерії ($p < 0,001$) (рис. 2А).

Індекс резистентності в черевному стовбурі в групі L-аргініну був вірогідно нижчим, ніж у групі порівняння. У селезінковій артерії індекс резистентності виявився вірогідно вищим при інфузії L-аргініну гідрохлориду. У загальній печінковій артерії та верхній брижовій артерії виявлено вірогідно вищі показники індексу резистентності при застосуванні L-аргініну порівняно з групою порівняння ($p = 0,021$ та $p = 0,041$ відповідно) (рис. 2Б).

З попередніх досліджень відомо, що у хворих із ГП має місце дисбаланс між різними системами ендотеліальних медіаторів, що проявляється відсутністю адекватної реакції судинної стінки у відповідь на подразники й регуляторні впливи. Основною ланкою дисфункції ендотелію є порушення синтезу ендотеліальних факторів у відповідь на пошкодження ендотеліоцитів різними токсичними факторами (молекули середньої маси, цитокіни, продукти перекисного окислення ліпідів тощо).

З'ясовано, що в обстежуваному масиві хворих із тяжким ГП упродовж перших 24–48 годин захворювання визначалось виражене порушення ендотеліальної функції судин у вигляді значного зниження ЕЗВД у середньому на 25,2–38,8 % порівняно з групою здорових осіб (норма — 9–11 %) з формуванням переважно вазоконстрикторної відповіді на пробу з реактивною гіперемією. Останнє, у свою чергу, призводить до погіршення кровопостачання тканин у ділянці запалення. Отримані дані акцентують увагу на прогресуванні ендотеліального порушення та системного запалення в цілому.

З рис. 3 видно, що L-аргінін вірогідно поліпшує ЕЗВД до 7-ї доби лікування після завершення спостереження (відповідно з $6,73 \pm 2,68$ до $9,12 \pm 2,71\%$; $p < 0,001$), тоді як ЕЗВД практично не змінилася в групі порівняння. Таким чином, після завершення спостереження найбільш виражену позитивну динаміку показника ЕЗВД виявлено у хворих групи L-аргініну — збільшення на 26,2 %.

Ускладнення та наслідки лікування

Додавання до складу інфузійної терапії L-аргініну у хворих із тяжким ГП сприяло зменшенню проявів ССЗВ (рис. 4).

Порівняно з групою порівняння частота дихальної та неврологічної дисфункції була вірогідно нижчою у хворих групи L-аргініну (метод χ^2 ; $p = 0,003$). Зниження частоти зазначених органних дисфункцій, а також частоти ПОН у групі L-аргініну ($p = 0,031$), ймовірно, є визначальним для виживаності хворих у ранній фазі захворювання. Летальність наприкінці дослідження була вищою в групі порівняння, ніж у групі L-аргініну, але ця різниця рівня статистичної вірогідності не набула (табл. 2).

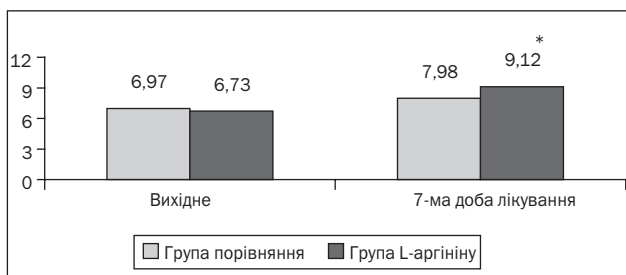


Рисунок 3. Динаміка показника ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії у пацієнтів із тяжким гострим панкреатитом

Примітка: * — $p < 0,05$ щодо групи порівняння.

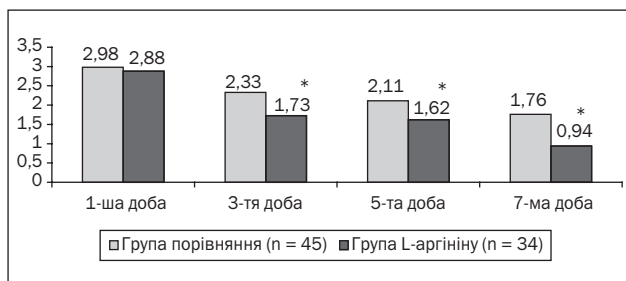


Рисунок 4. Вплив L-аргініну гідрохлориду на динаміку оцінок тяжкості синдрому системної запальної відповіді у хворих із тяжким гострим панкреатитом

Примітка: * — $p < 0,05$ щодо групи порівняння.

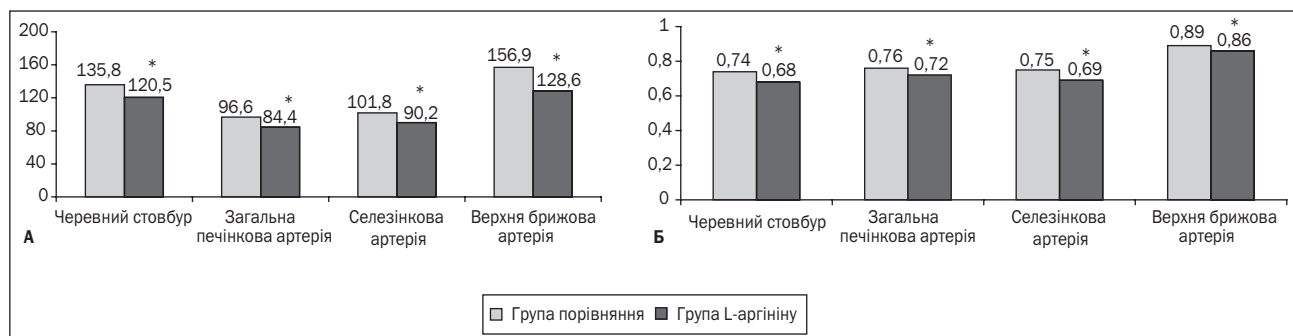


Рисунок 2. Середні значення пікової систолічної швидкості кровотоку (см/с) (А) та індексу резистентності судин спланхнічного простору (Б) у пацієнтів із тяжким гострим панкреатитом на 7-му добу лікування у ВАІТ

Примітка: * — $p < 0,05$ щодо групи порівняння.

Таблица 2. Усладнення та наслідки ранньої фази гострого панкреатиту, n (%)

Органна дисфункція	Група L-аргініну	Група порівняння
Серцево-судинна дисфункція	9 (37,5)	11 (39,3)
Дихальна дисфункція	5 (20,8)*	18 (64,3)
Ниркова дисфункція	4 (16,7)	6 (21,4)
Печінкова дисфункція	9 (37,5)	6 (21,4)
Неврологічна дисфункція	7 (29,2)*	15 (53,6)
Поліорганна дисфункція	11 (45,8)*	20 (71,4)
Летальність	10 (29,4)	17 (37,7)

Примітка: * — $p < 0,05$ щодо групи порівняння.

Висновки

1. Встановлено при застосуванні препарату L-аргініну збільшення показника насосної функції серця — механічної роботи лівого шлуночка на 10,2 % ($p < 0,05$) та зменшення систолічного тиску в легеневій артерії на 15,2 % ($p = 0,040$) до 3–5-ї доби лікування у ВАІТ.

2. Включення до складу комплексної інтенсивної терапії препарату L-аргініну гідрохлориду дозволяє поліпшити ендотеліальну функцію судин, про що свідчить збільшення показника ЕЗВД на 26,2 % ($p < 0,05$).

Список літератури

1. Острый деструктивный панкреатит: этиология, классификация, особенности течения / Г.Р. Самигулина, Е.А. Спиридонова, Е.В. Ройтман, Р.В. Макаров // Вестник интенсивной терапии. — 2012. — № 4. — С. 10-13.
2. Шлапак І.П. Інфузійна терапія як обов'язковий компонент в комплексній терапії хворих на гострий панкреатит / І.П. Шлапак, Д.Л. Міщенко, Н.В. Титаренко // Укр. хіміотерапевтичний журнал. — 2008. — № 1–2 (22). — С. 65-66.

3. Acute necrotizing pancreatitis: laboratory, clinical, and imaging findings as predictors of patient outcome / M. Brand, A. Götz, F. Zeman [et al.] // AJR Am. J. Roentgenol. — 2014. — Vol. 202, № 6. — P. 1215-1231.

4. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? It is relevant? / D.S. Celermajer // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — Vol. 30. — P. 325-333.

5. Cuthbertson C. M. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis / C.M. Cuthbertson, C. Christophi // Br. J. Surg. — 2006. — Vol. 93, № 5. — P. 518-30.

6. Dynamic nature of organ failure in severe acute pancreatitis: the impact of persistent and deteriorating organ failure / R.B. Thandassery, T.D. Yadav, U. Dutta [et al.] // HPB (Oxford). — 2013. — Vol. 15, № 7. — P. 523-528.

7. Micro-rheological changes during experimental acute pancreatitis in the rat / R. Kotan, N. Nemeth, F. Kiss [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. — 2012. — Vol. 51, № 4. — P. 255-264.

8. Panek J. Microcirculatory disturbance in the course of acute pancreatitis / J. Panek, J. Zasada, M. Poźniczek // Przegl. Lek. — 2007. — Vol. 64, № 6. — P. 435-437.

9. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: A systematic review / C.J. Yang, J. Chen, A. R. Phillips [et al.] // Dig. Liver. Dis. — 2014. — Vol. 46, № 5. — P. 446-451.

Отримано 12.11.14 ■

Дациук О.І.

Винницький національний медичний університет
ім. Н.І. Пирогова

Винницькая областная клиническая больница
ім. Н.І. Пирогова

ПРОТЕКТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА L-АРГИНИНА ГИДРОХЛОРИДА НА ГЕМОДИНАМИКУ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ В РАННЕЙ ФАЗЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Резюме. Целью проведенного исследования было изучить эффект стартовой жидкостной реанимации с использованием препарата L-аргинина гидрохлорид на показатели гемодинамики, воспаления, эндотелиальной дисфункции и результаты лечения острого панкреатита в ранней фазе. Было обследовано 79 больных с острым панкреатитом. Установлено, что включение в схему лечения ранней фазы острого панкреатита препарата L-аргинина гидрохлорид (группа L-аргинина, n = 34) способствовало более быстрому регрессу клинических проявлений заболевания, в том числе гемодинамических нарушений и дыхательных расстройств, чем в группе сравнения (n = 45), а также улучшению кровотока в поджелудочной железе, протекции функции эндотелия.

Ключевые слова: острый панкреатит, гемодинамика, эндотелиальная функция, инфузионная терапия.

Datsiuk O.I.

Vinnytsia National Medical University named
after M.I. Pyrohov

Vinnytsia Regional Clinical Hospital named after M.I. Pyrohov,
Vinnytsia, Ukraine

PROTECTIVE EFFECT OF L-ARGININE HYDROCHLORIDE ON HEMODYNAMICS AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN THE EARLY PHASE OF ACUTE PANCREATITIS

Summary. The aim of the study was to examine the effect of starting fluid resuscitation with L-arginine hydrochloride on parameters of hemodynamics, inflammation, endothelial dysfunction and outcome of treatment for acute pancreatitis in the early phase. 79 patients with acute pancreatitis were examined. It was found that the inclusion of L-arginine hydrochloride (L-arginine group, n = 34) in treatment of early phase of acute pancreatitis lead to a more rapid regression of clinical manifestations of the disease, such as hemodynamic and respiratory disorders, than in the comparison group (n = 45), as well as to improvement in blood flow in the pancreas, protection of endothelial function.

Key words: acute pancreatitis, hemodynamics, endothelial function, infusion therapy.