



УДК 616.37-002.2:616.366-089.87:616.13/14.018.74-008.6



РУСИН В.І.,



СІРЧАК Є.С.,



КУРЧАК Н.Ю.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет

РОЛЬ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ФОРМУВАННІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

Резюме. Наведено результати комплексного обстеження 96 хворих після холецистектомії. Установлено наявність дисфункції ендотелію у хворих на хронічний панкреатит після холецистектомії за результатами проби з реактивною гіперемією та зміни показників фактора фон Віллебранда та Р-селектину.

Ключові слова: холецистектомія, хронічний панкреатит, дисфункція ендотелію, фактор фон Віллебранда, Р-селектин.

Актуальність проблеми

Наукові дослідження, присвячені вивченню захворювань панкреатобіліарної зони, на сьогодні не втратили своєї актуальності. Існує велика кількість робіт, у яких висвітлюються питання етіології, патогенезу, клінічного перебігу та лікування хронічних уражень підшлункової залози (ПЗ) та їх ускладнень, але разом із цим світова статистика свідчить про зростання захворюваності та смертності внаслідок цієї патології.

На даний час дослідники велику увагу приділяють вивченню стану ендотелію судин. Ендотелій — це не лише бар'єр між кров'ю та тканинами, але й активний ендокринний орган, дисфункція якого є обов'язковим компонентом патогенезу практично всіх судинних захворювань [1]. Згідно з сучасними уявленнями, ендотелій — не просто напівпроникна мембрана, що вистилає внутрішню поверхню судин, а дифузно розсіяний у всіх тканинах активний ендокринний орган, найбільший в організмі (в тілі людини середньої маси міститься близько одного трильйона ендотеліоцитів — 1,8 кг), здатний до безперервної продукції біологічно активних речовин (БАР). Однією з основних функцій ендотелію є збалансоване виділення регуляторних субстанцій, що визначають цілісну роботу системи кровообігу [2]. Ці речовини відіграють важливу роль в організмі,

відповідаючи за регуляцію тонуусу судин (секреція вазоактивних медіаторів), підтримуючи їх анатомічну будову (синтез та інгібування факторів проліферації), збереження гемостазу (синтез та інгібування факторів фібринолізу й агрегації тромбоцитів), також беруть участь у процесах місцевого запалення (вироблення про- та протизапальних факторів) [3, 4]. Ендотеліоцити синтезують цілий ряд БАР, що беруть участь у регуляції запальної відповіді (фактор некрозу пухлини α , супероксидні радикали, С-натрійуретичний пептид, оксид азоту та ін.), гемостазу (тромбоцитарний фактор росту, тканинний активатор плазміногену й інгібітор активатора плазміногену, фактор фон Віллебранда (ФФВ), ангіотензин IV, ендотелін-1, простациклін, оксид азоту), регуляції адгезії лейкоцитів (Е-селектин, Р-селектин), процесів росту й проліферації (ангіотензин, ендотелін-1, супероксидні радикали, простациклін, С-натрійуретичний пептид, оксид азоту) і в регуляції тонуусу гладких м'язів судин (ендотелін, ангіотензин II, тромбоксан A2, простациклін, ендотеліальний фактор деполяризації, оксид азоту). Для ендотелію, що нормально функціонує, характерне

© Русин В.І., Сірчак Є.С., Курчак Н.Ю., 2014

© «Гастроентерологія», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

збалансоване утворення судинозвужуючих і судинорозширюючих субстанцій [5, 6].

У певних умовах (наприклад, при гострій або хронічній гіпоксії) порушується баланс між вазоконстрикторними та вазодилаторними факторами, що призводить до вазоконстрикції як за рахунок зниження продукції вазодилаторних факторів, так і через посилений синтез речовин, що мають вазоконстрикторні властивості. Під час тривалої дії різноманітних пошкоджувальних факторів (гіпоксія, інтоксикація, запалення, гемодинамічні розлади) відбувається також поступове виснаження дилатуючої властивості ендотелію. У цих умовах переважною відповіддю ендотеліальних клітин на звичайні стимули є вазоконстрикція та/або дилатація — формування дисфункції ендотелію (ДЕ). Отже, під ДЕ розуміється перш за все дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, протромботичних, проліферативних факторів [7].

Високоспецифічними маркерами ДЕ є десквамовані ендотеліоцити, оксид азоту, ендотелін-1 і ФфВ [8]. Деякі фактори постійно синтезуються в ендотелії й виділяються в кров у базолатеральному напрямку, наприклад NO, синтез якого при ДЕ порушується [9]. Інші фактори накопичуються в ендотелії й виділяються з нього при стимуляції або пошкодженні, зокрема ФфВ [10].

Останнім часом одним із маркерів ДЕ стали вважати ФфВ, що виконує роль реологічного клею, своєрідного моста, який сполучає рецептори тромбоцитарної мембрани із субендотеліальними структурами пошкодженої стінки судини. Окремими дослідженнями встановлено закономірне наростання рівня ФфВ у плазмі при значних судинних ураженнях [11, 12].

Дотепер природа взаємозв'язків між функцією ендотелію та оточуючими тканинами вивчена недостатньо. Патогенетична роль ДЕ доведена для ряду найбільш поширених захворювань і патологічних станів, але мало вивчена при хронічних захворюваннях ПЗ [13]. Ступінь пошкодження ендотелію, поза сумнівом, може відігравати важливу роль у патогенезі хронічного панкреатиту (ХП), але значення наведених факторів ДЕ у розвитку хронічних уражень ПЗ потребує подальшого вивчення.

Мета дослідження — дослідити зміни показників дисфункції ендотелію та їх роль у формуванні хронічного панкреатиту у хворих після холецистектомії (ХЕ).

Наукове дослідження є фрагментом держбюджетної теми № 829 «Механізми оптимізації діагностики та лікування захворювань гепатопанкреатобіліарної зони залежно від впливу екзо- та ендекологічних факторів довкілля», що виконується на кафедрах хірургічних хвороб та пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ».

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилося 96 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні № 1 ЗОКЛ ім. А. Новака

м. Ужгород, в терапевтичному відділенні лікарні з поліклінікою СОЗ УМВС України в Закарпатській області та амбулаторно-диспансерному спостереженні в дільничного гастроентеролога/сімейного лікаря за місцем проживання. Всім обстеженим хворим була проведена ХЕ в період від 2 до 8 років.

Всі дослідження були проведені за згодою пацієнтів, а методика відповідає Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р.

Хворі були віком від 23 до 74 років, середній вік становив $(47,1 \pm 5,2)$ року. Чоловіків було 28 (29,2 %), жінок — 68 (70,8 %). У контрольну групу ввійшло 20 практично здорових осіб віком від 22 до 67 років, середній вік становив $(42,5 \pm 5,5)$ року. Чоловіків було 7 (35,0 %), жінок — 13 (65,0 %).

Всім обстеженим хворим були виконані загальноклінічні методи дослідження. При цьому враховувалися скарги, анамнестичні дані, результати лабораторних (загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові, копрологічне дослідження) та інструментальних (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини — апарат Philips HDI-1500) методів обстеження. Для вивчення зовнішньосекреторної функції ПЗ проводилося копрологічне дослідження, визначався рівень амілази сироватки крові, а також використовували ^{13}C -змішаний тригліцеридний та ^{13}C -амілазний дихальні тести.

Обстежених хворих після ХЕ розподілили на дві групи залежно від наявності чи відсутності ураження ПЗ та наявності зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. В I групу ввійшло 30 хворих після ХЕ, без ураження ПЗ. II групу становили 66 хворих із ХП після ХЕ.

Всім хворим було проведено дослідження рівня ФфВ у крові, як одного з маркерів ДЕ, за допомогою хромогенного аналізу на апараті Sysmex 500 та 560 (Японія) з використанням реактивів фірми Siemens. Також у сироватці крові методом імуноферментного аналізу проводили визначення показника Р-селектину з використанням тест-системи фірми eBioscience (Австрія).

Ендотеліозалежну вазодилатацію (ЕЗВД) плечової артерії (ПА) вивчали за методом D. Celermajer. Ультразвукове дуплексне сканування ПА виконувалося на апараті HDI-1500 (США) з використанням імпульсно-хвильового доплерівського датчика 2,5 і 5–10 МГц Zonare (США). ПА досліджували на 3–10 см вище за ліктьовий згин. Дослідження проводили в режимі двомірного сканування з синхронним записом ЕКГ; діаметр ПА вимірювали у фазу діастолу у V-режимі, в доплер-режимі оцінювали зміну швидкості кровотоку до і під час проби з реактивною гіперемією. Стимулом ЕЗВД була реактивна гіперемія, що створюється манжетою, накладеною на ділянку дистальніше проведеного дослідження. Діаметр ПА вимірювали в стані спокою (через 10–15 хв відпочинку). У манжеті створювали тиск 200–300 мм рт.ст. на 5 хв, після чого тиск усували, діаметр і швидкість кровотоку вимірювали відразу після зняття манжети протягом 5 хвилин з інтерва-

лом в 30 секунд. Збільшення діаметра ПА через 60–90 секунд на тлі реактивної гіперемії на 10 % і більше вважали нормальною реакцією. Менший ступінь дилатації або вазоконстрикцію оцінювали як патологічну реакцію. Після відновлення діаметра ПА через 15 хв хворий приймав 0,5 мг нітрогліцерину сублінгвально. Нітрогліцерин використовували як ендотелійнезалежний (ЕНВД) стимул, що викликає релаксацію периферичних судин. Вимірювання повторювали через 2 і 5 хв після прийому нітрогліцерину. Реакцію на посилення кровотоку розраховували як різницю діаметра на тлі реактивної гіперемії та початкового, реакцію на нітрогліцерин — як різницю діаметра на 2-й хвилині після прийому нітрогліцерину та початкового. Нормальною реакцією ПА умовно прийнято вважати її розширення на тлі реактивної гіперемії на 10 % і більш від початкового діаметру. Менший ступінь вазодилатації або вазоконстрикція вважається патологічною реакцією. ЕД верифікувалась при розширенні судини на реактивну гіперемію вірогідно менше, ніж на прийом нітратів [14].

Аналіз і обробка отриманих результатів обстеження хворих здійснювалися за допомогою комп'ютерної програми Statistica (фірми StatSoft Inc., США).

Результати та їх обговорення

Після проведення стандартних клініко-лабораторних обстежень у 30 пацієнтів після ХЕ не виявили ураження ПЗ (I група), а у 66 хворих після ХЕ встановили діагноз ХП (II група).

Аналіз отриманих результатів свідчить про наявність ДЕ за результатами лабораторно-інструмен-

тальних методів дослідження у всіх обстежених пацієнтів після ХЕ.

Під час доплерографічного обстеження у хворих із ХП після ХЕ вже на початку дослідження виявили вірогідне зменшення діаметра ПА (до $(3,87 \pm 0,03)$ мм, $p < 0,05$) порівняно з контрольною групою ($(4,47 \pm 0,05)$ мм), тоді як у хворих без ураження ПЗ — лише тенденцію до його зменшення (до $(4,12 \pm 0,03)$ мм). У хворих із ХП після ХЕ також спостерігали менш виражене збільшення діаметра ПА на 30-й та 60-й с дослідження порівняно з контрольною групою та групою хворих після ХЕ без ураження ПЗ (табл. 1).

Вищенаведені зміни у хворих із ХП після ХЕ вказують на парадоксальну вазоконстрикторну реакцію, що є одним із проявів ДЕ у цього контингенту пацієнтів.

Як видно з даних, наведених у табл. 2, аналіз інструментальних методів обстеження, а саме визначення ЕЗВД, також свідчить про наявність вираженої ДЕ у хворих із ХП після ХЕ, що проявилось зменшенням цього показника порівняно з таким у контрольній групі (до $(8,9 \pm 0,4)$ % проти $(14,8 \pm 1,1)$ % відповідно, $p < 0,05$).

Після відновлення діаметра ПА через 15 хв хворі приймали 0,5 мг нітрогліцерину сублінгвально, що виступало як ендотелійнезалежний стимул. Вимірювання повторювали через 2 та 5 хв. Під час визначення ЕНВД у хворих із ХП після ХЕ також отримали більш виражене зменшення цього показника порівняно з групою хворих без ураження ПЗ.

Отже, у хворих із ХП після ХЕ за результатами методики з реактивною гіперемією під час визначення

Таблиця 1 — Допплерографічні зміни ПА в обстежених хворих після ХЕ

Показник	Контрольна група (n = 20)	Хворі після ХЕ	
		I група (без ураження ПЗ, n = 30)	I група (з ХП, n = 66)
Діаметр ПА на початку дослідження, мм	$4,47 \pm 0,05$	$4,12 \pm 0,03$	$3,87 \pm 0,03$
Діаметр на 30-й с реактивної гіперемії, мм	$5,35 \pm 0,07$	$5,05 \pm 0,06^{**}$	$4,51 \pm 0,04^*$
Діаметр на 60-й с реактивної гіперемії, мм	$4,87 \pm 0,11$	$4,61 \pm 0,05$	$4,12 \pm 0,02^*$
Швидкість кровотоку по ПА, см/с	$97,8 \pm 3,2$	$83,2 \pm 4,2$	$70,0 \pm 3,1^*$

Примітки: статистично вірогідна різниця між показниками у хворих після ХЕ та контрольної групи: * — $p < 0,05$; статистично вірогідна різниця між показниками у хворих I та II груп: ** — $p < 0,05$.

Таблиця 2 — Зміна показників ДЕ у хворих після ХЕ

Показник	Контрольна група (n = 20)	Хворі після ХЕ	
		I група (без ураження ПЗ, n = 30)	I група (з ХП, n = 66)
ЕЗВД, %	$14,8 \pm 1,1$	$10,2 \pm 0,7$	$8,9 \pm 0,4^{\wedge}$
ЕНВД, %	$27,4 \pm 1,0$	$20,3 \pm 0,7^{\wedge}$	$17,1 \pm 0,5^{\wedge}$
ФФВ, %	$96,5 \pm 7,4$	$125,6 \pm 5,1^*$	$183,2 \pm 7,7^{\wedge}$
P-селектин, нг/мл	$114,3 \pm 4,6$	$203,5 \pm 9,9^{\wedge} **$	$485,6 \pm 11,2^{\wedge\wedge}$

Примітки: статистично вірогідна різниця між показниками у хворих після ХЕ та контрольною групою: \wedge — $p < 0,05$, $\wedge\wedge$ — $p < 0,01$; статистично вірогідна різниця між показниками у хворих I та II груп: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

ЕЗВД та ЕНВД спостерігали більш виражені прояви дисфункції ендотелію, ніж у групі хворих після ХЕ без ураження ПЗ.

Характеризуючи результати лабораторних аналізів, спостерігали збільшення показника ФфВ як одного з основних біомаркерів ДЕ, оскільки ендотелій є основним продуцентом даної БАР, основна роль якої пов'язана із забезпеченням адгезії тромбоцитів до пошкодженої стінки судин при її ураженні. Кількість ФфВ у сироватці крові була значно збільшена у хворих II групи (до $183,2 \pm 7,7$ %) порівняно з показниками I групи та контрольної групи. Отже, збільшення рівня ФфВ може розцінюватися як показник ДЕ, а також вказувати на порушення мікроциркуляції у хворих на хронічний панкреатит після ХЕ.

Спостерігали виражене підвищення показника Р-селектину в сироватці крові хворих після ХЕ. Якщо у хворих після ХЕ без ураження ПЗ зміни були менш виражені, то при хронічному панкреатиті показник Р-селектину збільшився до $485,6 \pm 11,2$ нг/мл ($p < 0,01$) порівняно з показником із контрольної групи.

Появу селективів (Р-селектину) в організмі пов'язано із вивільненням цитокинів унаслідок запалення тканин. Селектини сприяють адгезії нейтрофілів і підготовляють накопичення лейкоцитів у вогнище запалення. Отримані нами високі показники Р-селектину у хворих II групи (пацієнти з ХП після ХЕ) пов'язані, ймовірно, з наявністю запальних змін у тканині ПЗ, не виключено при цьому порушення в системі мікроциркуляції.

Отже, отримані нами результати дозволяють встановити порушення функції ендотелію у хворих після ХЕ. На це вказують як підвищення показників синтезу ендотелієм (ФфВ), так і зменшення відсотка розширення ПА. Процеси індукції запальної відповіді частіше спостерігаються у хворих на хронічний панкреатит після ХЕ, що підтверджується підвищенням рівня Р-селектину. При цьому всі ці зміни вказують на ДЕ з порушенням балансу ендотеліального гемостазу та визначають порушення в системі циркуляції. Дослідження динаміки показників ДЕ у хворих після ХЕ та своєчасна їх корекція можуть лежати в основі профілактики формування уражень панкреатобіліарної зони в даного контингенту пацієнтів.

Висновки

1. У хворих після холецистектомії спостерігається порушення функцій ендотелію.

2. У хворих після холецистектомії із хронічним панкреатитом більш виражена дисфункція ендотелію (за результатами проби з реактивною гіперемією та змін показників ФфВ, Р-селектину), ніж у хворих без ураження підшлункової залози.

Список літератури

1. Агеев Ф.Т. Влияние различных подходов к терапии статинами у пациентов высокого риска с точки зрения сосудистого эндотелия / Ф.Т. Агеев, Б.Д. Кулеев // *Здоров'я України*. — 2011. — № 4(257). — С. 9-10.

2. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / О.О. Абрагамович, А.Ф. Файнік, О.В. Печай [та ін.] // *Укр. кардіол. журн.* — 2007. — № 4. — С. 81-87.

3. Мішалов В.Г. Патогенетичне та клінічне обґрунтування використання аргініну гідрохлориду у хворих на ішемію нижніх кінцівок і мультифокальний атеросклероз / В.Г. Мішалов, В.А. Черняк, О.І. Сопко // *Здоров'я України*. — 2011. — № 12-13. — С. 13-14.

4. Роль *Helicobacter pylori* в формуванні ендотеліальної дисфункції при дуоденальній язве / А.Г. Опарин, А.А. Опарин, Н.В. Лаврова [и др.] // *Новости медицины и фармации*. — 2009. — № 294. — С. 12-13.

5. Мишалов В.Г. Окклюзионная болезнь периферических артерий: что мы можем сделать для пациента уже сегодня? / В.Г. Мишалов, В.А. Черняк // *Практична ангіологія*. — 2011. — № 2(41). — С. 12-18.

6. Щеглова Е.В. Клиническое и прогностическое значение полиморфизма некоторых генотипов-кандидатов и маркеров эндотелиальной дисфункции у больных, перенесших острый коронарный синдром: Автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 14.00.05 «внутренние болезни» / Е.В. Щеглова. — Владикавказ, 2008. — 23 с.

7. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем антагонистами рецепторов ангиотензина II / В.С. Задионченко, Н.Б. Холодкова, О.И. Нестеренко [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2007. — № 2. — С. 48-52.

8. Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения / З.А. Сулина, М.М. Танашиян, М.А. Домашенко [и др.] // *Клиническая неврология*. — 2008. — Т. 2, № 1. — С. 4-11.

9. Chatterjee A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation / A. Chatterjee, J.D. Catayus // *Vascul. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 49(4-6). — P. 134-140.

10. Показники дисфункції ендотелію та стан внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з дифузними захворюваннями печінки / О.Б. Динник, Л.А. Стаднюк, С.Є. Мостовой, О.М. Мишанич // *Український кардіологічний журнал*. — 2008. — № 6. — С. 34-38.

11. Yang Z. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis / Yang Z., Ming X.F. // *Clin. Med. Res.* — 2006. — № 1. — P. 53-65.

12. Vischer U.M. Von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease / Vischer U.M. // *J. of Thrombosis and Haemostasis*. — 2006. — № 4. — P. 1186-1193.

13. Прибылов С.А. Коррекция дисфункции эндотелия и портальной гипертензии при циррозах печени бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / С.А. Прибылов // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2007. — Т. X, № 1. — С. 121-128.

14. Celermajer D.S. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factor and their interaction / Celermajer D.S., Sorensen K.E., Bull C., Robinson J., Deanfield J.E. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1994. — № 24(6). — P. 1468-1474.

Отримано 10.10.14 ■

Русин В.И., Сирчак Е.С., Курчак Н.Ю.

ГБУЗ «Ужгородский национальный университет», медицинский факультет

РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Резюме. Представлены результаты комплексного обследования 96 больных после холецистэктомии. Установлено наличие дисфункции эндотелия у больных хроническим панкреатитом после холецистэктомии по результатам пробы с реактивной ги-

перемией и изменения показателей фактора фон Виллебранда и Р-селектина.

Ключевые слова: холецистэктомия, хронический панкреатит, дисфункция эндотелия, фактор фон Виллебранда, Р-селектин.

Rusyn V.I., Sychak E.S., Kurchak N.Yu.

SHEI «Uzhhorod National University», Medical Faculty, Uzhhorod, Ukraine

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION ROLE IN CHRONIC PANCREATITIS FORMATION IN PATIENTS AFTER CHOLECYSTECTOMY

Summary. The results of a complex study of 96 patients after cholecystectomy is provided. There were determined the presence of endothelial dysfunction in patients with chronic pancreatitis after cholecystectomy according to the results of a test with reactive hy-

peremia and the changes of von Willenbrand factor and P-selectin indexes.

Key words: cholecystectomy, chronic pancreatitis, endothelial dysfunction, von Willendrand factor, P-selectin.