

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВОДРАСТВОРИМЫХ ФОРМ КВЕРЦЕТИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОТЕЧНОЙ ФОРМОЙ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Шидловский Виктор Александрович

д-р мед. наук, профессор кафедры общей и оперативной хирургии и топографической анатомии Тернопольского государственного медицинского университета им. И.Я. Горбачевского, Тернополь, Украина

Чорномидз Андрей Васильевич

врач-хирург Тернопольской городской больницы скорой помощи, соискатель кафедры общей и оперативной хирургии и топографической анатомии Тернопольского государственного медицинского университета им. И.Я. Горбачевского, Тернополь, Украина.

E-mail: chornomydz@mail.ru

CLINICAL AND PATHOGENETIC REASON FOR A WATER-SOLUBLE FORM QUERCETIN IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH EDEMATOUS FORM OF ACUTE PANCREATITIS

Viktor Shidlovsky

MD, Professor of General and Operative Surgery with the topographic anatomy of Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine

Andriy Chornomydz

Surgeon of Ternopil emergency hospital, the competitor of General and Operative Surgery with the topographic anatomy of Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить возможность использования водорастворимой формы кверцетина в лечении больных отежной формой острого панкреатита.

Метод. Проводилось определение уровня метаболитов оксида азота, эндотелина-1 в крови и количества циркулирующих эндотелиоцитов в динамике заболевания.

Результат. Выявлено положительное влияние на клиническое течение заболевания и показатели дисфункции эндотелия включения в схему лечения острого панкреатита водорастворимой формы кверцетина. Установлено протекторное влияние препарата на риск развития хронических форм панкреатита.

Вывод. Рекомендовано применение препарата кверцетин в лечении острого панкреатита.

ABSTRACT

Target. Explore the use of a water-soluble form of quercetin in the treatment of edematous form of acute pancreatitis. Method. We measured blood levels of nitric oxide, endothelin-1 and the number of circulating endothelial cells in the disease. Result. Revealed the positive effect the inclusion in the scheme of treatment of acute pancreatitis, a water-soluble form of quercetin on the clinical course of disease and indicators of endothelial dysfunction. Found a protective effect of the drug on the risk of chronic pancreatitis. Output. Recommended the use of the quercetin in the treatment of acute pancreatitis

Ключевые слова: острый панкреатит; эндотелиальная дисфункция; кверцетин.

Keywords: acute pancreatitis; endothelial dysfunction; quercetin.

Введение. В современной абдоминальной хирургии проблема острого панкреатита является одной из актуальных и сложных [3, 5, 6, 24]. В последнее время в структуре острой хирургической патологии острый панкреатит выходит на второе место после острого аппендицита [14]. За прошедшие три десятилетия наблюдается значительное увеличение заболеваемости острым панкреатитом, достигая в некоторых регионах 12,4 на 10000 человек в год [14]. Смертность от данной патологии остается высокой [5, 6, 24]. Среди причин высокой летальности ведущее место занимает поздняя диагностика деструктивных форм острого панкреатита, недостаточная эффективность лечения на ранних сроках заболевания и отсутствие комплексного подхода к патогенетической терапии через неопределенность отдельных звеньев развития патологического процесса [9, 15].

Сегодня особое внимание уделяется роли эндотелиальной дисфункции в развитии воспалительных процессов [4, 16, 22]. Под эндотелиальной дисфункцией понимают дисбаланс между различными системами

эндотелиальных медиаторов, который проявляется отсутствием адекватной реакции сосудистой стенки в ответ на раздражители и регуляторные воздействия [4, 7].

Основным звеном дисфункции эндотелия является нарушение синтеза эндотелиальных факторов в ответ на повреждение эндотелиоцитов различными токсическими факторами (МСМ, цитокины, продукты ПОЛ, токсины бактерий и др.) [22]. Среди важнейших эндотелиальных факторов, дисбаланс которых приводит к дисфункции эндотелия, оксид азота и эндотелин [7].

На сегодняшний день известно о положительном влиянии на функциональное состояние эндотелия препаратов различных фармакологических групп [16].

По данным литературы, для коррекции нарушений функционального состояния эндотелия используют препарат кверцетин [1, 2]. Он является агликоном многих растительных флавоноидных гликозидов и обладает мощным антиоксидантным, противовоспалительным, антигистаминным, мембраностабилизирующим, иммуномодулирующим действием [1, 2]. Препарат способен блокировать 5-липооксигеназу, предупреждать синтез лейкотриенов, ингибировать фосфолипазу А₂, АТФ-азы, НАДН-оксидазы [2, 20]. Кверцетин снижает активность индуцируемой NO-синтазы путем инактивации трансдуктора активации транскрипции (STAT-1) и ядерного фактора (NF-κB), тормозит избыточное образование оксида азота при острых воспалительных заболеваниях и повышает активность eNOS в эндотелиоцитах, подавляет апоптоз эндотелиоцитов [2, 17, 19, 23]. Препарат снижает активность полиморфоядерных нейтрофилов и макрофагов, снижает синтез провоспалительных цитокинов [1, 10].

Цель работы. Изучить возможность использования водорастворимой формы кверцетина для лечения больных отечной формой острого панкреатита.

Материалы и методы. В основу клинического исследования положен анализ комплексного обследования 64 больных отечной формой острого панкреатита. Средний возраст обследованных $48,6 \pm 13,8$ лет. Среди них 40 (62,5 %) мужчин

и 24 (37,5 %) женщины. Все обследованные были разделены на две равные группы. Первую группу (контрольную) составили 32 больных панкреатитом, у которых лечение проводилось в соответствии с утвержденными протоколами оказания медицинской помощи. Во второй (основной) группе 32 обследованных дополнительно получали препарат «Корвитин» (Борщаговский ХФЗ, Украина) (№ UA/0119/01/01 от 27.11.2008 до 27.11.2013) в виде внутривенных инфузий в дозе 0,5 г препарата, растворенного в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида. В первые 3 суток препарат вводили дважды в сутки с интервалом 12 часов, а с 4 до 7 суток — один раз в день.

Степень повреждения эндотелия оценивалась по количеству десквамированных эндотелиальных клеток по методу J. Hladovec et al. в модификации Сивак В.В., Тимофеевой Н.В. и др. [12]. Как маркеры нарушения функционального состояния сосудистой стенки были исследованы уровни стабильных метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов) за КМ Miranda et al. [21] в модификации Метельской В.А., Гумановой Н.Г. [8] и уровень в крови эндотелина-1 иммуноферментным методом с использованием набора реактивов "Amercham pharmacia biotech", Великобритания. Для определения соотношения между вазоконстрикторами и вазодилататорами рассчитывался коэффициент вазомоторной дисфункции [13] $KВМД = ET / NO_x$, где КВМД — коэффициент вазомоторной дисфункции; ET — уровень эндотелина-1; NO_x — суммарный уровень нитратов и нитритов в плазме крови.

Для определения нормальных показателей маркеров эндотелиальной дисфункции обследовано 34 практически здоровых лиц.

Контрольную и основную группы обследованных составили больные, у которых длительность заболевания не превышала 24 часа до поступления в стационар. Обследование проводилось при поступлении в стационар, на третий день лечения и при выписке.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью статистических функций программ "Microsoft Office Excel 2007" и

"STATISTICA 8.0" на персональном компьютере, с использованием параметрических и непараметрических методов статистической обработки. Вычислялась арифметическая величина M , средняя ошибка средней арифметической m , вероятность разности двух средних арифметических p . Для оценки зависимости использовались показатели множественного регрессионного анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты исследований и их обсуждение. В первые сутки заболевания клиническая картина в обеих группах обследованных практически не различалась. В контрольной группе клинические проявления заболевания удерживались в течение 3—4 суток. Нередко болевой синдром беспокоил больных в течение 5—6 суток.

У больных основной группы с первых суток заболевания отмечалось снижение диспепсического, болевого и интоксикационного синдромов. Тошнота, метеоризм и признаки интоксикации исчезали на 2—3 сутки лечения, боль в животе беспокоила в течение 4—5 суток. Гемодинамические нарушения в виде гипотонии или гипертонии, выраженной тахикардии или брадикардии, аритмии отмечались у 65 % больных контрольной группы, и у 37 % — в основной группе. Средняя продолжительность пребывания больных в стационаре в первой группе составила $8,8 \pm 2,1$ койко-дней. При использовании в комплексном лечении препарата кверцетин больные находились в стационаре $7,5 \pm 1,1$ койко-дней.

При проведении ультразвукового обследования на время выписки у 60 % больных из первой группы все же оставались патологические изменения в поджелудочной железе (рис. 1).

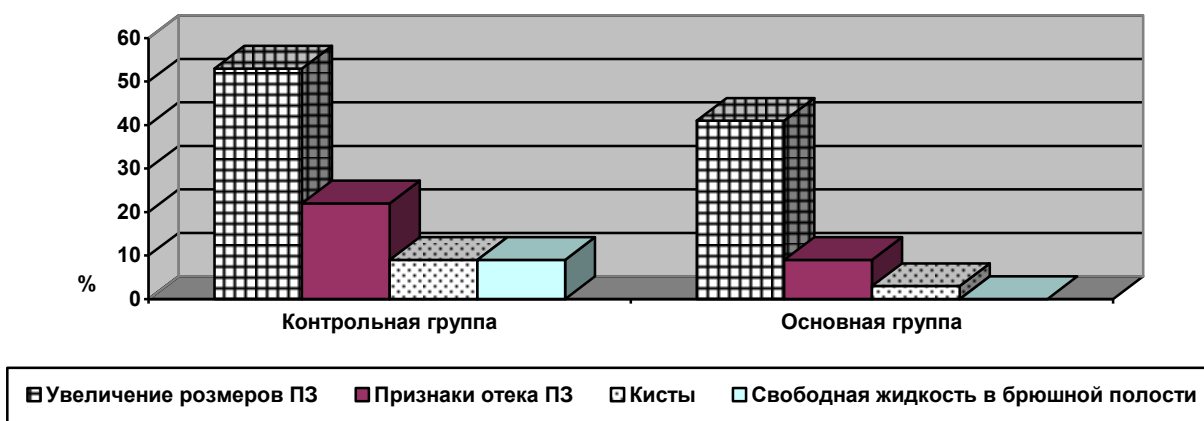


Рисунок 1. Ультразвуковая картина органов брюшной полости у больных острым панкреатитом в день выписки

У больных контрольной группы такие же патологические изменения обнаружены в 47 % случаев. У остальных больных имелась УЗД-картина выраженного уменьшения отека поджелудочной железы и отсутствие других патологических изменений, связанных с острым панкреатитом.

Проведенные исследования маркеров эндотелиальной дисфункции показали, что у больных отечной формой панкреатита в первые сутки заболевания резко возрастает уровень метаболитов оксида азота (Табл. 1). Это свидетельствует об активации индуцированной формы синтазы оксида азота эндотелиального и иммуноцитарного происхождения, то есть речи идет о компенсаторном выбросе оксида азота для увеличения кровоснабжения в участках поражения. На третьи сутки лечения в первой группе больных уровень NOx несколько снижается ($p > 0,05$), тогда как снижение уровня метаболитов оксида азота во второй группе является достоверным ($p < 0,05$). Постепенное снижение гиперпродукции оксида азота свидетельствует о снижении активности воспалительного процесса в поджелудочной железе на фоне лечения, о росте компенсаторных механизмов и снижении в процессе лечения токсического влияния на эндотелий.

Таблица 1

Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции в процессе лечения больных отечной форме острого панкреатита

Группы больных	NOx, мкмоль/л	Эндотелин, пг/мл	NO/ET	Циркулирующие эндотелиоциты, х 10 ⁴ /мл
----------------	---------------	------------------	-------	--

	1 сутки	3 сутки	1 сутки	3 сутки	1 сутки	3 сутки	1 сутки	3 сутки
I группа (n=32)	41,29±2,47 *	38,03±1,89 *	8,47±0,62*	7,03±0,53* #	0,21±0,02*	0,18±0,02	10,16±1,38 *	9,09±1,24*
II группа (n=32)	41,13±2,76 *	37,48±2,27 *#	8,53±0,45*	5,67±0,54* #°	0,21±0,01*	0,15±0,01# °	10,72±2,02 *	9,34±1,43*
Здоровые лица (n=34)	25,78±1,81		4,34±0,47		0,17±0,02		4,81±0,85	
Примечания: 1. * - Достоверность по сравнению с показателями здоровых лиц $P < 0,05$; 2. # - достоверность между показателями на 1 и 3 сутки заболевания $P < 0,05$; 3. ° - достоверность между показателями групп обследованных $P < 0,05$.								

Уровень эндотелина-1, как антагониста оксида азота, в начале заболевания был повышенным. Выделение эндотелина-1 обусловлено повреждением эндотелиальных клеток и гипоксическим поражением тканей, а также ростом уровня вазодилататоров (NO) для обеспечения регуляторного равновесия.

Заметное влияние препарата кверцетин наблюдается на третий день лечения и проявляется снижением уровня эндотелина-1. В начале заболевания коэффициент вазомоторного дисбаланса смещался в сторону преобладания вазоконстрикторного влияния. Это приводит к ухудшению кровоснабжения тканей в области воспаления. На третьи сутки у больных контрольной группы дисбаланса эндотелиальных медиаторов не обнаружено, а в основной группе отмечается смещение коэффициента вазомоторного дисбаланса в сторону вазодилатации.

Не менее важным показателем для оценки состояния эндотелия сосудов, в частности его повреждения, является определение количества в крови циркулирующих эндотелиальных клеток. При отечной форме острого панкреатита в начале заболевания отмечается рост количества ЦЭК более чем в 2 раза по сравнению с группой здоровых лиц. На третьи сутки этот показатель практически не менялся в обеих группах ($p > 0,05$).

При выписке больных, получавших стандартное лечение, уровни метаболитов оксида азота и эндотелина-1 были снижены, хотя и были достоверно выше ($p < 0,05$) показателей группы здоровых лиц (Табл. 2). Постепенное снижение гиперпродукции оксида азота свидетельствует об

угасании воспалительного процесса в поджелудочной железе на фоне лечения, росте компенсаторных механизмов и снижении токсического влияния медиаторов воспаления на эндотелий. Высокий уровень эндотелина-1 при выписке из стационара может быть маркером хронизации воспалительного процесса [11] в поджелудочной железе. Дисбаланса медиаторов в первой группе обследованных не обнаружено. В основной группе больных показатели NOx и эндотелина-1 достоверно не отличались от группы здоровых лиц ($p < 0,05$). Коэффициент вазомоторного дисбаланса в этой группе имел тенденцию к снижению, что свидетельствует об усилении кровоснабжения внутренних органов, благоприятном течении заболевания и восстановлении функций поджелудочной железы.

Таблица 2

Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции при выписке из стационара больных с отечной формой острого панкреатита

Группы больных	NOx, мкмоль/л	Эндотелин, пг/мл	NO/ET	Циркулирующие эндотелиоциты, $\times 10^4$ /мл
I группа (n=32)	29,78 $\pm$ 2,92* °	5,39 $\pm$ 0,56* °	0,17 $\pm$ 0,03	6,47 $\pm$ 0,96* °
II группа (n=32)	27,74 $\pm$ 1,59 °	4,51 $\pm$ 0,28 °	0,16 $\pm$ 0,01	5,06 $\pm$ 0,89 °
Здоровые лица (n=34)	25,78 $\pm$ 1,81	4,34 $\pm$ 0,47	0,17 $\pm$ 0,02	4,81 $\pm$ 0,85
Примечания: 1. * - Достоверность по сравнению с показателями здоровых лиц $P < 0,05$; 2. ° - достоверность между показателями групп обследованных $P < 0,05$.				

Уровень циркулирующих эндотелиоцитов в крови при выписке больных из стационара в обеих группах снижался, однако в большей мере у больных, получавших кверцетин. В этих случаях показатели достоверно не отличались от значений группы здоровых лиц. Снижение уровня циркулирующих эндотелиоцитов свидетельствует о восстановлении структуры эндотелиального слоя сосудистой стенки.

Расчет корреляционных связей показал тесную прямую зависимость количества циркулирующих эндотелиальных клеток от уровня эндотелина ($R=0,82$) и слабую прямую зависимость от уровня метаболитов оксида азота ($R=0,58$). Это связано с большей специфичностью синтеза эндотелина с эндотелиоцитами и выделением его в ответ на повреждение. Синтез оксида

азота не является эндотелийспецифичным, и его уровень в меньшей степени зависит от разрушения эндотелиоцитов.

Выводы.

1. У больных острым панкреатитом отмечается повышение в крови уровня циркулирующих эндотелиоцитов, метаболитов NO и эндотелина-1, что указывает на повреждение эндотелия и развитие эндотелиальной дисфункции. Установлено смещение баланса эндотелиальных медиаторов в сторону преобладания вазоконстрикторов.

2. Включение в схему лечения острого панкреатита препарата водорастворимой формы кверцетина способствует быстрой регрессии клинических проявлений заболевания, позволяет уменьшить длительность пребывания больных в стационаре и снижает частоту развития гемодинамических нарушений.

3. Кверцетин позволяет улучшить показатели эндотелиальной дисфункции уже на третьи сутки лечения, а при выписке больных из стационара эти показатели достоверно не отличались от группы здоровых лиц.

4. Применение водорастворимой формы кверцетина позволяет снизить риск развития хронических форм панкреатита.

Список литературы:

1. Ватутін М.Т., Гончаренко Т.С., Склянна О.В., Закхама С. Флавоноїд кверцетин: фармакологічні властивості та клінічне використання // Ліки. — 2005. — № 3—4. — С. 19—27.
2. Ковалев В.Б., Ковган В.В., Колчина Е.Ю. Механизмы лечебного действия биофлавоноида кверцетина (обзор литературы) // Укр. мед. альманах. — 1999. — Т. 2, № 4. — С. 176—184.
3. Коновалов Е.П. Этиология и патогенез острого панкреатита (Обзор литературы) // Анналы хирургической гепатологии. 2000. — Т. 5, № 2. — С. 48—53.

4. Корж А.Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия // Междунар. мед. ж. — 2003. — № 1. — С. 130—133;
5. Люлько И.В., Косульников С.О., Горбач Д.В. Панкреатит — аспекты хирургического лечения [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: http://medinfo.dp.ua/_images/stat_196_0.jpg
6. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Люлько И.В., Мосенцев Н.В., Волков А.О., Абу Аль Руб Бахаа Эль Дин., Мосенцев Н.Н. Острые панкреатиты: эпидемиология, патогенез, диагностика, организация лечения, интенсивная терапия. — К.: Четверта хвиля, 2005. — 256 с.
7. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. — 2005. — № 12. — С. 62—72.
8. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. // Клин. лаб. диагн. — 2005. — № 6. — С. 15—18.
9. Неверов П.С., Кондратенко Г.Г., Кипель В.С. Теоретическое обоснование и исследование возможностей совершенствования патогенетического лечения острого панкреатита [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://www.bsmu.by/index.php>
10. Никитюк Г.П., Бідюк М.М. Вплив кверцетину на фагоцитарну активність нейтрофілних гранулоцитів при експериментальній імунокомплексній патології // Клін. та експеримент. патологія. — 2003. — Т. 2. № 1. — С. 47—50.
11. Патарая С.А., Преображенский А.В., Сидоренко Б.А. Биохимия и физиология семейства эндотелинов // Кардиология. — 2000. — № 6. — С. 76—79.
12. Патент 25012 U, Україна. Спосіб визначення вільноцируючих ендотеліальних клітин у крові / В.В. Сівак, Н.В. Тимофієва, О.Б. Донник та ін. — № 200702080; Заявл. 27.02.07.; Опубл. 25.07.07., Бюл 6.

13. Патент России № 2209587, МПКБ А61В5/02. Способ комплексной оценки вазомоторной функции сосудистого эндотелия./ Б.И. Гельцер, В.Н. Котельников, С.В. Савченко, И.В. Плотникова; заявлено 13.06.2001 г. № 2001116265, зарегистрировано 10.11.2003 г.
14. Стандарти надання медичної допомоги хворим з невідкладними хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини : Наказ МОЗ України № 297 від 02.04.2010 [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: http://www.surgery_2_fipo.dsmu.edu.ua/
15. Хомерики Н.М., Хомерики С.Г. Патогенетически обоснованные подходы к лечению панкреатитов // Фарматека. — 2007. — № 13(147). — С. 74—78.
16. Anderson T.J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 34. — P. 631—638;
17. Chiesi M., Schwaller R. Inhibition of constitutive endothelial NO-synthase activity by tannin and quercetin // Biochem Pharmacol. — 1995. — Vol. 49, N 4. — P. 495—501.
18. Fezzandiz M.L., Alcazaz M.Y. Antiinflammatory activity and inhibition of arachidonic acid metabolism of flavonoids // Agents and Actions. — 1991. — Vol. 32, № 3—4. — P. 283—289.
19. López-López G., Moreno L., Cogolludo A. [et al.] Nitric Oxide (NO) scavenging and NO protecting effects of quercetin and their biological significance in vascular smooth muscle // Mol Pharmacol. — 2004. — Vol. 65. — P. 851—859
20. Manuel S., Milagros G., Rocio V. [et al.] Quercetin downregulates NADPH oxidase, increases eNOS activity and prevents endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats // Journal of hypertension. — 2006 — Vol. 24, № 1. — P. 75—84
21. Miranda K.M., Espey M.G., and Wink D.A. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite // Biology and Chemistry. — 2001. — Vol. 5, No. 1. — pp. 62—71

22. Nagy J., Csiky B., Kovacs T., Wittmann I. Endothelial dysfunction // Orv. Hetil. — 2001. — Vol. 142(31). — P. 1667—1672.
23. Raso G.M., Muli R., Garlo G. Inhibition of iNOS and COX-2 expression by flavonoids in macrophage J774A.1 // Life Sci. — 2001. — Vol. 68(9). — P. 921—931.
24. Takeda K, Takada T, Kawarada Y. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis // J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2006. № 13(1). P. 42—47.
25. van Acker S.A.B.E., Tromp M.N.J.L., Haenen G.R.M.M. [et al.] Flavonoids as scavengers of nitric oxide // Bioch. and Biophys. Res. Commun. — 1995. — Vol. 214. — P. 755—759.