

КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Ю. Винник¹, доктор медицинских наук, профессор,
Е Репина¹⁻³,
Е. Серова^{1,2}, кандидат медицинских наук,
О. Теплякова^{1,2}, кандидат медицинских наук,
Г. Волкова¹, кандидат медицинских наук,
С. Петрушко^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
С. Миллер², кандидат медицинских наук,
Н. Чайкин²

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

²Красноярская межрайонная клиническая больница №7

³Сибирский клинический центр ФМБА России, Красноярск

E-mail: ekaterina_s_07@mail.ru

Использование дипиридамола (Курантил) целесообразно, как показало проведенное исследование, в комплексном лечении в качестве дезагреганта у больных с разными формами острого панкреатита с целью нормализации функций почек при остром их повреждении и уменьшения риска последнего.

Ключевые слова: острый панкреатит, острое повреждение почек, дезагрегантная терапия, дипиридамола.

Эндотоксемия, возникающая при воспалении, некрозе клеток поджелудочной железы при остром панкреатите (ОП), оказывает влияние на микроциркуляторное русло [3, 6]. При этом возникают ряд патофизиологических процессов, вызывающих нарушение функций многих органов. При любой внутренней или внешней агрессии (ферментемия, эндо- и экзотоксины, некротоксины) защитным механизмом является выброс в кровь активированного цитокинами тромбопластина, дающего начало гиперкоагуляционному каскаду – первопричине ишемии эндотелиоцитов [5, 10, 11]. Реперфузия увеличивает ишемический некроз клеток, создающий оксидантный эффект, что сопровождается полиорганной недостаточностью, в частности острым повреждением почек [2].

У больных, умерших от перитонита, обусловленного различными видами острой кишечной непроходимости, панкреонекроза (на основе материалов ранних вскрытий), отмечают [9, 12] изменения перитубулярных капилляров с расширением их просвета, скоплением в них эритроцитов и лейкоцитов, особенно в случае перитонита, обусловленного патологией тонкой кишки. Многими другими исследователями показано, что капилляры мозгового слоя обтурированы эритроцитами, тромбоцитарными и лимфоцитарными тромбами. В большинстве препаратов в венулах выявлены фибриновые тромбы [4, 8, 9, 12]. В.М. Майоров и соавт. [7] при ретроспективном анализе 132 протоколов вскрытий больных, умерших от панкреонекроза (ПН), поражение почек наблюдали в 69,7–92,0% случаев. Морфологически верифицированы признаки экссудативного интерстициального нефрита с инфильтрацией геморрагического и серозно-гнойного характера. В сосудах почек обнаружены явления тромбоваскулита.

Оценивая механизмы влияния эндотоксина на клубочковый аппарат почек, необходимо отметить последствия воздействия липосахаридов (ЛПС) как суперагентов. На мембранах клеток мезангия почечных клубочков находится большое количество рецепторов IgG, связывание с ним вызывает повреждение гломерулярного аппарата почки. Повреждение микробными ЛПС гломерул по механизму соответствует действию моноклональных антител в отношении основной мембраны клубочковых капилляров и может быть охарактеризовано как острая тромботическая гломерулосклероз. В развитии последней важное значение имеют отложение фибрина на базальной мембране и неуправляемая агрегация тромбоцитов, а также сладж-формирование в капиллярах клубочков [8, 13]. Патогенез острого повреждения почек при ПН во многом определяется развитием эндотоксемии и морфофункциональными изменениями в микроциркуляторном русле почек.

Очевидно, что глубокое знание изменений, протекающих на уровне микроциркуляторного русла почек при эндотоксикозе и после его устранения, дает возможность качественно улучшить патогенетическую терапию больных с острым повреждением почек, осложняющим течение как ОП, так и других ургентных заболеваний [8].

Профилактика тромбообразования, индуцированного различными патологическими процессами, осуществляется антиагрегантными препаратами (дезагрегантами). Для эффективного воздействия на реологические показатели крови

и процессы микроциркуляции важен выбор группы дезагрегантов, режим дозирования, оптимальное сочетание с другими лекарственными средствами. Одним из препаратов, имеющих практическое значение в качестве дезагреганта, является дипиридамола (Курантил), относящийся к группе активаторов аденилатциклазы; он подавляет агрегацию клеток крови посредством сложного механизма воздействия на систему гемостаза, микроциркуляцию крови и гемодинамику, в том числе — за счет повышения в клетках уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и снижения уровня кальция, а также уменьшения экспрессии рецепторов к фибриногену на тромбоцитах. Курантил обладает вазодилатирующей и умеренной дезагрегантной активностью, что реализуется в основном через значительное повышение содержания в эритроцитах цАМФ и угнетение фосфоэстеразы. Дипиридамола, кроме того, тормозит аденозиндифосфат-опосредованную агрегацию тромбоцитов, обусловленную усилением эффектов аденозина. Есть убедительные данные об эффективности небольших доз Курантила для ингибирования агрегации тромбоцитов: достаточным является его пероральное назначение по 25 мг 3 раза в сутки [1].

Целью нашего исследования был анализ динамики показателей, отражающих степень повреждения почек при ОП, на фоне лечения дипиридамолом (Курантилом). Исследование проводилось на базе Красноярской межрайонной клинической больницы №7. Под нашим наблюдением находились 94 пациента с ОП разной степени тяжести в возрасте от 20 до 60 лет. Мужчин было 63 (67%), женщин — 31 (33%). Одним из условий включения в исследование являлось отсутствие в анамнезе заболеваний почек и сахарного диабета.

Число больных с отеочной формой ОП составило 55 (58,5%), с асептическим ПН — 22 (23,4%), с инфицированным ПН — 17 (18,1%). Стандартную схему лечения получал 61 (64,9%) пациент, стандартную терапию, дополненную пероральным приемом Курантила (по 1 таблетке 25 мг 3 раза в день), — 33 (35,1%) пациента. У пациентов, получавших Курантил, не отмечалось побочных явлений, в частности синдрома обкрадывания.

Анализировали параметры, отражающие степень повреждения почек, такие как уровень протеинурии (в общем анализе мочи), показатели артериального кровотока в междолевых артериях почек (линейная скорость кровотока — ЛСК; RI, PI) и венозного кровотока, максимальная скорость кровотока (V_{max}) в междолевых венах почек при ультразвуковой (УЗ) доплерографии сосудов почек.

Таблица 1
Уровень протеинурии у больных ОП без коррекции Курантилом и на фоне его применения

Показатель	Отечная форма ОП		ПН			
			стерильный		инфицированный	
<i>Без коррекции Курантилом</i>						
Сутки наблюдения	1-е	5-е	1-е	5-е	1-е	5-е
Концентрация белка в моче, г/л	0,64	0,72	0,68	1,33	1,23	1,72
<i>На фоне коррекции Курантилом</i>						
Сутки наблюдения	1-е	5-е	1-е	5-е	1-е	5-е
Концентрация белка в моче, г/л	1,14	0,39*	0,32	0,28	1,93	0*

Примечание. * — $p \leq 0,05$.

Таблица 2
Уровень мочевины в крови у больных ОП без коррекции Курантилом и на фоне его применения

Показатель	Отечная форма ОП		ПН			
			стерильный		инфицированный	
<i>Без коррекции Курантилом</i>						
Сутки наблюдения	1-е	5-е	1-е	5-е	1-е	5-е
Концентрация мочевины в крови, ммоль/л	9,6	8,1	11,3	9,3	17,6	16,8
<i>На фоне коррекции Курантилом</i>						
Сутки наблюдения	1-е	5-е	1-е	5-е	1-е	5-е
Концентрация мочевины в крови, ммоль/л	9,0	5,6	10,1	5,0*	13,9	8,5*

Примечание. * — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$ (здесь и в последующих таблицах).

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel с соблюдением принципов статистического анализа, принятых для исследований в биологии и медицине.

Ранее нами были выявлены достоверное увеличение артериального и венозного кровотока в почках у пациентов с разными формами ОП и протеинурия разной степени выраженности уже в 1-е сутки заболевания.

Мониторинг показателей кровотока в интраорганных сосудах почек и контроль уровня протеинурии позволяют отслеживать эффективность коррекции нарушений функций почек у больных ОП (табл. 1–4).

На фоне комплексной терапии ОП с применением дезагреганта дипиридамола (Курантил) наблюдалось уменьшение выраженности признаков острого повреждения почек по сравнению с показателем у больных, не получавших в комплексной терапии Курантил.

Отмечено снижение уровня протеинурии к 5-м суткам наблюдения на фоне консервативного лечения: при отечной форме ОП – в 3,4 раза, при стерильном ПН – в 1,7 раза, при инфицированном ПН – в 6,7 раза. При этом достоверное изменение показателей отмечено у больных с отечной формой ОП и инфицированным ПН. Отмечалось снижение уровня мочевины крови в 0,4–0,8 – 1,6 раза. Достоверные изменения показателей отмечены у больных асептическим и инфицированным ПН.

Наблюдалась стабилизация параметров артериального внутрипочечного кровотока на уровне междолевых артерий – уменьшение ЛСК в 1,2–2,1 раза, индекса резистентности – в 1,1 раза, пульсативного индекса – в 1,1–2,9 раза, систолодиастолического соотношения – в 1,06–1,21 раза. Достоверными изменениями показателей были у больных асептическим и инфицированным ПН.

Зарегистрировано снижение скорости венозного кровотока в междолевых венах почек V_{max} в 1,45–2,0 раза (достоверное – у больных с отечной формой ОП и инфицированным ПН).

На основании проведенного исследования можно сделать вывод о целесообразности использования препарата Курантил в качестве дезагреганта в комплексном лечении больных с разными формами ОП с целью нормализации функций почек при их остром повреждении и уменьшения риска прогрессирования острого повреждения почек.

Таблица 3

Показатели кровотока в междолевых артериях почек у больных ОП до и после коррекции Курантилом ($M \pm m$)

Показатель	Форма ОП	До коррекции		После коррекции	
		междолевая артерия			
		dex.	sin.	dex.	sin.
ЛСК	Отечный ОП	57,6±26,9	65,1±22,1	51,1±17,4	51,6±16,9
	Стерильный ПН	62,7±12,5	54,1±14,5	48,7±7,3*	45,9±15,7
	Инфицированный ПН	60,2±8,3	61,3±32,9	52,4±4,5	34,1±10,3
RI	Отечный ОП	0,56±0,07	0,56±0,07	0,54±0,06	0,55±0,04
	Стерильный ПН	0,53±0,08	0,55±0,09	0,48±0,05	0,47±0,03
	Инфицированный ПН	0,60±0,01	0,66±0,04	0,56±0,05**	0,59±0,006**
PI	Отечный ОП	1,03±0,22	0,94±0,17	0,96±0,22	0,88±0,13
	Стерильный ПН	0,83±0,19	0,92±0,22	0,75±0,09	0,71±0,06*
	Инфицированный ПН	1,09±0,01	1,09±0,18	0,9±0,13**	0,92±0,05**
S/D	Отечный ОП	2,38±0,42	2,33±0,42	2,22±0,31	2,23±0,31
	Стерильный ПН	2,07±0,39	2,35±0,52	1,89±0,21	1,77±0,36*
	Инфицированный ПН	2,53±0,08	2,74±0,32	2,15±0,26**	2,39±0,04**

Таблица 4

Показатели кровотока в междолевых венах почек (V_{max}) у больных ОП до и после коррекции Курантилом ($M \pm m$)

Показатель	Форма ОП	До коррекции Курантилом		После коррекции Курантилом	
		междолевая вена			
		dex.	sin.	dex.	sin.
V_{max}	Отечный ОП	26,2±7,4	25,6±5,1	17,3±2,9**	18,4±4,1**
	Стерильный ПН	24,5±4,1	23,7±3,4	19,4±4,3	18,7±4,7
	Инфицированный ПН	28,0±9,2	27,2±4,2	14,5±4,9**	13,3±3,6**

Литература

- Анисимова О. Современные принципы патогенетического использования дезагрегантов в клинической практике // Ремедиум. – 2005; 3: 44–7.
- Гринева М.В., Гринева К.М. Клинические эквиваленты патогенетически обусловленных нарушений микроциркуляторного русла при критических состояниях в неотложной хирургии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2009; 4: 35–40.
- Грумберг И.А., Вахрушев И.Н. Современные подходы к диагностике и лечению острого панкреатита // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2009; 1: 32–5.
- Дуткевич И.Г. Алгоритм клинической оценки показателей гемостазиограммы в хирургической практике // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2012; 4: 86–93.
- Еремеева Л.Ф., Менщиков В.В. Динамика системы гемостаза в условиях МАРС-терапии и ГДФ у больных с острой печеночно-почечной недостаточностью // Кубанский научный мед. вестн. – 2011; 6: 48–53.
- Галкин В.Н., Кузев Р.Е., Жевелюк А.Г. и др. Клиника, диагностика и лечение острого панкреатита // Хирургическая гастроэнтерология. – 2008; 7: 57–62.
- Майоров В.М., Дундаров З.А., Подольский А.Л. Морфологические изменения внутренних органов при остром некротизирующем панкреатите // Новости хирургии. – 2010; 5: 28–36.

8. Милюков В.Е., Телепанов Д.Н., Гурьев Г.С. О патогенезе острой почечной недостаточности при острой тонкокишечной непроходимости, осложненной перитонитом // Регионарное кровообращение и микроциркуляции. – 2009; 4: 13–6.

9. Мишнев О. Д. Печень и почки при эндотоксемии / М., 2003; 201 с.

10. Гамзатов Х.А., Гуржий Д.В., Лазарев С.М. и др. Оценка эндогенного тромбинового потенциала и влияние на него разных режимов гепаринотерапии у больных с абдоминальным сепсисом // Вестник хирургии. – 2012; 5: 31–6.

11. Сократов Н.В. Патогенетические механизмы изменений системы гемостаза при заболеваниях почек (обзор литературы) // Вестник ОГУ. – 2005; 4: 97–103.

12. Тинькова И.О. Морфометрическая характеристика почек при перитоните // Урология. – 2005; 2: 7–9.

13. Radeke H.H. Opposite regulation of type and receptors for immunoglobulin G in mouse glomerular mesangial cells and in the induction of anti-glomerular basement membrane (GBM) nephritis // J. Biol. Chem. – 2002; 277 (30): 27535–44.

CORRECTION OF RENAL FUNCTION IN ACUTE PANCREATITIS

Professor Yu. Vinnik¹, MD; E. Repina¹⁻³; E. Serova^{1,2}, Candidate of Medical Sciences; O. Teplyakova^{1,2}, Candidate of Medical Sciences; G. Volkova¹, Candidate of Medical Sciences; Professor S. Petrushko^{1,2}, MD; S. Miller², Candidate of Medical Sciences; N. Chaykin²

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

²Krasnoyarsk Interdistrict Hospital №7

³Siberian Clinical Center FMBA of the Russian Federation

The analysis of the dynamics of indicators that reflect the degree of renal damage in acute pancreatitis during treatment with dipyridamole (Curantyl). It was concluded that the feasibility of the use of the drug Curantil as antiplatelet in complex treatment of patients with different forms of acute pancreatitis in order to normalize renal function in acute damage and reduce the risk of progression of acute kidney injury.

Key words: acute pancreatitis, acute kidney injury, antiplatelet therapy, dipyridamole.