

ДИНАМІКА РІВНЯ ЕНДОТЕЛІНУ-1 І РОЗВИТОК УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ЕПІДИДИМООРХІТ

Є.А. Литвинець¹, С.В. Головка², Д.О. Валерко², В.Р. Балабаник²

¹ ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

² НВМКЦ «Головний Військовий Клінічний Госпіталь»

Вступ. Гострий епідідиміт – інфекційно-запальне захворювання придатка яєчка, що триває менше 6 тижнів [1, 2]. У деяких випадках у запальний процес поряд із придатком залучається яєчко, і тоді вже йдеться про епідідиміт [1].

Важкий епідідиміт може призводити до ішемії тканини яєчка як за рахунок залучення в запальний процес самої тканини органа, так і за рахунок здавлення кровоносних судин яєчка набряклою тканиною придатка [3]. Судинний фактор відіграє значну роль як у розвитку, так і в вирішенні запального процесу придатка яєчка.

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) може бути самостійною причиною порушення кровообігу в органі, оскільки часто провокує ангіоспазм або тромбоз судин [4,8]. Функція ендотелію регулюється монооксидом азоту (NO) [5, 6, 7].

Одним з найбільш важливих похідних ендотелію є ендотелін (ЕТ). Це найпотужніший вазоконстриктор кров'яного русла, синтез якого посилюється при різних патологічних процесах. Оксид азоту та інші речовини, які продукуються ендотелієм, розширюють кровоносні судини, що призводить до стимулювання вироблення ЕТ. Крім вазоконстрикторної дії, ЕТ бере участь у регуляції росту клітин. Зараз відомо про існування 3 типів: ЕТ-1, ЕТ-2, ЕТ-3, які є продуктами 3 різних генів і мають виражені відмінності в структурі і вазоконстрикторній активності [9, 10, 11]. Після пошкодження тканини ендотелінова система реагує першою, різке підвищення рівня ЕТ-1 в плазмі є маркером активності процесу деструкції. ЕТ є діагностичними маркерами процесів інволюції, реорганізації і деструкції колагену і еластину сполучної тканини рубця [12].

Динаміка зміни концентрації ЕТ-1 в плазмі крові вказує на зворотність метаболічних порушень, а також про діагностичну і прогностичну значимість визначення цього фактора відносно ризику розвитку ускладнень [8].

Вивчення біохімічних маркерів гострого епідідиміту має великий теоретичний та

практичний інтерес у плані динамічного спостереження за лікуванням і одужанням хворих. Одним із можливих маркерів може виступати ендотелін-1 (ЕТ-1), який є фактором ендотеліальної дисфункції.

Мета дослідження: вивчити діагностичну і прогностичну значимість рівня ендотеліну-1 в плазмі хворих щодо ризику розвитку ускладнень у перебігу лікування гострого епідідиміту.

Матеріали та методи дослідження. Проведено обстеження та комплексне лікування 35 хворих з гострим епідідимітом. Контрольну групу склали 15 практично здорових чоловіків. При дослідженні визначали ультразвукові ознаки та основні доплерівські показники – пікову систолічну швидкість (ПСШ), пікову діастолічну швидкість (ПДШ) та індекс резистентності (ІР).

Ендотелін-1 у плазмі крові визначали за допомогою набору фірми «Biomedica» для кількісного визначення ендотеліну-1 шляхом імуноферментного аналізу. Нормальні значення ендотеліну-1 у плазмі крові людини з антикоагулянтном ЕДТА становлять 0–10 нг/мл. Для визначення стану ендотелію судин використовували показники співвідношення ПСШ хворої до здорової сторони та ІР тестикулярної артерії з хворої сторони.

Пацієнти були поділені на 2 групи. Перша група – 20 хворих із гострим епідідимітом, в комплекс лікування яких було включено антибіотик офлоксацин, аргінін та свічки дістрептаза, друга група – 15 хворих із гострим ускладненим епідідимітом (епідідимітом), яким виконувалось оперативне лікування. Контрольна група – практично здорові чоловіки (15 чоловіків).

Для покращення ефективності лікування та тривалого терапевтичного ефекту пацієнтам першої групи в комплексну терапію включено аргінін (тівортін), який є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гу-

анілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації й міграції гладких м'язів судинної стінки. А також застосовували у першій групі в комплексному лікуванні препарат Дістрептаза. Механізм дії препарату полягає в здатності до лізису некротичних мас, гною та відкладень фібрину, що призводить до розсмоктування сполучної тканини. Також препарат полегшує доступ антибактеріальних препаратів у зону запалення за рахунок покращення мікроциркуляції в органах малого тазу.

Пацієнтам всіх 2 груп терапію поєднували з фізіотерапевтичною процедурою «Біоптрон» на уражену сторону калитки.

Критеріями, що дозволяли брати участь у дослідженні, були вік від 26 до 72 років; маса тіла в середньому $78,3 \pm 5,2$ кг; індекс маси тіла – $25,6 \pm 2,3$ кг/м², які отримували базисну терапію. Не включали у дослідження пацієнтів з перекрутом яєчка та ознаками гнійного епідидиміту (епідидимоорхіту).

Ефективність проведеної терапії аналізували через 7 і 14 днів після отриманої терапії та оцінювали безпечність застосування препаратів. Ефективність терапії оцінювалася як відмінна, коли показники ІР (індексу резистентності) наближались до норми ($=0,5$), добра – відсутність клінічної симптоматики, ІР менше 0,5, задовільна – наявність клінічної симптоматики, погана – відсутність ефекту від лікування.

Отримані результати аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів ліцензійної програми «STATISTICA» StatSoft Inc. та Excel XP для Windows з використанням параметричних та непараметричних методів обчислення.

Результати та їх обговорення. Результати вивчення динаміки рівня ЕТ-1 в плазмі крові пацієнтів у різні періоди обстеження відображені на графіку.

У пацієнтів кожної із груп розвивались протягом лікування ускладнення або лікування було неефективним, що зумовлювало необхідність виконання оперативного лікування: епідидимотомію, епідидимектомію, резекцію придатка, орхектомію. Оперативне лікування проводилось, як правило, на п'яту–сьому добу госпіталізації.

У доопераційний період у пацієнтів з гострим ускладненим епідидимоорхітом концентрація ЕТ-1 перевищувала контрольну (медіану фізіологічних значень концентрації ЕТ-1 в плазмі крові) в середньому в 2,5 рази ($p < 0,05$), що, можливо, зумовлено деструктивним процесом.

У доопераційний період спостерігались статистично достовірні відмінності у концентрації цього маркера в досліджуваних групах, що характеризувалось різним перебігом захворювання (рис. 1). У 1-й групі хворих на п'яту–сьому добу госпіталізації вміст ЕТ-1 дещо знизився до $11,4 \pm 2,1$ нг/мл, а на чотирнадцяту добу склав $5,8 \pm 0,6$ нг/мл ($p < 0,05$), що вкладалося в діапазон норми (0–10 нг/мл). У другій групі хворих з несприятливим доопераційним перебігом у ранній період лікування на п'яту–сьому добу відзначали подальше підвищення концентрації ЕТ-1 (до $25,8 \pm 3,2$ нг/мл), яка після оперативного лікування мала тенденцію до зниження і на чотирнадцяту добу склала $19,9 \pm 2,2$ нг/мл ($p < 0,05$), у порівнянні з першою групою в обидва періоди визначення ЕТ-1.

Таким чином, дані статистичного аналізу свідчать, що є істотно достовірні відмінності як абсолютних показників, так і динаміки зміни концентрації ЕТ-1 в плазмі крові пацієнтів різних груп протягом лікування.

Відомо, що головним стимулом утворення та секреції ЕТ є ішемія або гострий стрес. ЕТ, будучи потужним констриктором кров'яного русла і запальним пептидом, викликає збільшення кількості Т-лімфоцитів у тканинах і органах, що, в свою чергу, приваблює інші імунокомпетентні клітини, зокрема макрофаги, які проду-

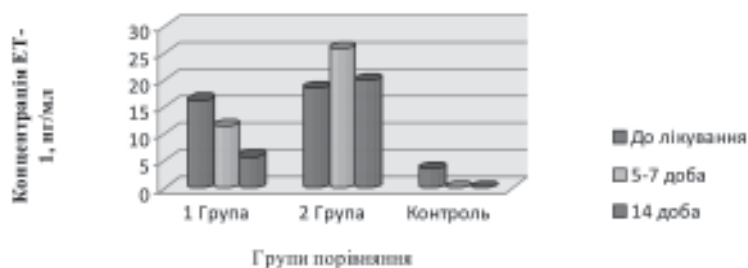


Рис. 1. Показники вмісту ЕТ-1 в плазмі пацієнтів з гострим епідидимоорхітом

кують фактори, що стимулюють запалення і деструкцію вогнища, що призводить до несприятливого прогнозу для нормальної репарації [11, 13]. Деякими авторами доказано, що макрофаги можуть диференціюватися в 2 субпопуляції: перші здатні знищувати пухлинні клітини, другі – посилювати їх ріст [14]. Перші характеризують як клітини з вираженими ефекторними властивостями, здатні брати участь у захисті і проти мікроорганізмів, і проти малігнізованих клітин. Вони активно продукують різні біологічно активні речовини, у тому числі NO. Його надмірна кількість в поєднанні з супероксидами призводить до утворення пероксинітрида, які порушують функцію гемоглобіну і викликають гіпоксію, що погіршує процеси регенерації тканини [15].

Оскільки ET діє переважно місцево, можна припустити, що підвищення утворення і надходження його в кров може бути причиною виникнення та поглиблення важкості перебігу захворювання. Відомо, що при високій концентрації ET-1 відбувається його взаємодія зі специфічним рецептором ET-1A, що експресується на клітинах гладеньких м'язів судин, наслідком чого є вазоспазм; у випадку низької концентрації ET-1 утворюється лігандрецепторний комплекс ET-1 + ET-1B і розвивається ендотелійзалежна вазодилатація. Тому можна припустити, що критична ішемія тканини яєчка пов'язана з вазоконстрикцією, яка виникає при підвищенні кон-

центрації ET-1, є такою, що порушує процеси, які забезпечують репаративну регенерацію. Виявлене нами підвищення концентрації ET-1 (до $25,8 \pm 3,2$ нг/мл) у 2,5 рази в ранній терапевтичний період у пацієнтів з гострим гнійним епідидимоорхітом свідчить, що підвищення рівня ET-1 може мати прогностичне та діагностичне значення для визначення тактики (консервативна чи оперативна) в процесі лікування.

Висновки

У всіх обстежених хворих на гострий епідидимоорхіт, що супроводжується ішемією, до оперативного втручання виявлено достовірне підвищення концентрації ET-1 в плазмі крові.

У доопераційний період у 43,0% пацієнтів розвинулися незворотні ускладнення, які проявляються некрозом тканини яєчка з придатком. При цьому концентрація ET-1 продовжувала зростати до сьомої доби ($25,8 \pm 3,2$ нг/мл) і перевищила норму у 2,5 рази, що свідчить про незворотність порушень мікроциркуляції в органі і вимагало оперативного лікування.

У 57,0% хворих, пролікованих консервативно, не відзначено розвитку ускладнень, при цьому концентрація ET-1 до чотирнадцятої доби склала $5,8 \pm 0,6$ нг/мл, повернувшись у межі фізіологічної норми. Динаміка зміни концентрації ET-1 в плазмі крові хворих цієї групи свідчить про зворотність метаболічних порушень, пов'язаних з ішемією тканин яєчка.

Список літератури

1. Белый Л.Е. Острый эпидидимит: этиология, патогенез, диагностика, лечение (обзор литературы) / Л.Е. Белый // Пробл. репр. – 2010. – № 4. – С. 66–71.
2. Разина С.Е. Совершенствование диагностики и лечения острого эпидидимита: автореф. дис. канд. мед. наук: спец. 14.01.40 «урология» / Разина Светлана Ефимовна; Российский университет дружбы народов. – М., 2010. – 24 с.
3. Luzzi G.A. Acute epididymitis / G.A. Luzzi, T.S. O'Brien // BJU Int. – 2001. – V. 87, N 8. – P. 747–755.
4. Ватутин Н.Т. Эндотелины и результаты многоцентрового КОРСАР-СН / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, А.Л. Демидова // Укр. кардиол. журн. – 2006. – № 1. – С. 101–105.
5. Абрагамовим О.О. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / О.О. Абрагамовим, А.Ф. Файник, О.В. Нечай // Укр. кардіол. журн. – 2007. – С. 81–87.
6. Литвинець Є.А. Кольорова доплерографія як метод виявлення судинної еректильної дисфункції / Є.А. Литвинець, О.Р. Вінтонів, Л.В. Костенко // Галицький лікарський вісник. – 2013. – № 1. – С. 34–36.
7. Draun M. Erectile dysfunction. Are interdisciplinary diagnosis and therapy necessary? / Draun M., Sommer F., Lehmacher W. et al. // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2004. – V. 38, N 3. – P. 227–231.
8. Климова Е.М. Динаміка рівня ендотеліну-1 і розвиток післяопераційних ускладнень у хворих, що прооперовані з приводу колоректального раку / Климова Е.М., Кордон Т.И., Грома В.Г. // Онкологія. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 247–250.
9. Гозмаков О.А. Система ендотелінових пептидів: механізми ендovasкулярних патологій. // Кардіологія. – 2000. – № 1. – С. 9.

10. Климова О.М. Діагностична значимість показників імунореактивності для прогнозу неспроможності анастомозів у хворих на колоректальний рак / Климова О.М., Криворотько І.В., Кордон Т.І. та ін. // Харківська хірург. школа. – 2011. – № 1(46). – С. 15–20.

11. Філяєва Ю.А. Гомеостатичні особливості ангиогенних факторів при загоюванні рани гіпертрофічним рубцем після мамопластики. / Філяєва Ю.А., Тенчурина Т.Г. // Сучасні проблеми науки. – 2007. – № 2. – С. 73.

12. Пивовар С.Н. Динаміка рівня ендотеліна-1 і параметрів функціонального стану серця у хворих з ускладненим перебігом інфаркта міокарда. // Укр. мед. часопис. – 2000. – № 4. – С. 140–143.

13. Carncek P., Stewart D.J. Immunoreactive endothelin in human plasma: marked elevation in patients in cardiovascular shock // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1989. – V 161. – P. 562–567.

14. Бережна Н.М. Роль клітин системи імунітету в мікрооточенні пухлини. // *Онкологія.* – 2009. – № 1. – С. 6–17.

15. Eltze E. Expression of the endothelin axis in noninvasive and superficially invasive bladder cancer: relation to clinicopathologic and molecular prognostic parameters / Eltze E., Wild P.J., Wolfing C. et al. // *Eur. Urol.* – 2009. – V. 56, N 5. – P. 837–845.

Реферат

ДИНАМИКА УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 И РАЗВИТИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЭПИДИДИМООРХИТОМ

Е.А. Литвинец, С.В. Головки,
Д.О. Валерко, В.Р. Балабаник

В данном исследовании предпринята попытка выяснения диагностической и прогностической значимости изменения содержания эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови больных острым эпидидимоорхитом в связи с нарушением кровообращения в яичке с придатком. Для определения концентрации ЭТ-1 использовали метод иммуноферментного анализа. Во всех обследованных пациентов к лечению обнаружили значительное увеличение концентрации ЭТ-1. В дооперационный период у 43,0% больных при развитии необратимых осложнений (отсутствие кровотока в придатке или яичке, КДК сигнала) концентрация ЭТ-1 до седьмых суток оставалась высокой ($25,8 \pm 3,2$ нг/мл, превышение нормы в 2,5 раза), что свидетельствует о необратимом нарушении микроциркуляции в придатке яичка, возможно, за счет повышения вазоконстрикции сосудов. В 57,0% пациентов не наблюдалось развития осложнений, процессы ишемии были обратимыми, при этом концентрация ЭТ-1 постепенно снижалась и к четырнадцатым суткам составила $5,8 \pm 0,6$ нг/мл, вернувшись в диапазон нормы. Динамика изменения концентрации ЭТ-1 в плазме крови указывает на обратимость метаболических нарушений, взаимосвязанных с ишемией ткани яичка, а также о диагностической и прогностической значи-

Summary

DYNAMICS OF ENDOTHELIN-1 LEVEL AND THE DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE EPIDIDYMOORCHITIS

Ye.A. Litvinets, S.V. Golovko,
D.O. Valerko, V.R. Balabanyk.

In this study attempted to clarify the diagnostic and prognostic significance of changes in the content of endothelin-1 (ET-1) in plasma of patients with acute epididymoorchitis in connection with blood circulation in the testis of the appendage. To determine the concentration of ET-1 using ELISA method. In all examined patients before treatment revealed a significant increase in the concentration of ET-1. In the preoperative period, 43% of patients with irreversible complications (lack of blood flow to the testicle or appendage, the CDC-signal) concentration of ET-1 to the 7th day remained high ($25,8 \pm 3,2$ ng/ml, exceeding the norm by 2,5 times), which indicates the irreversible microcirculatory disorders in testicle (appendage), possibly by increasing vasoconstriction of blood vessels. In 57% of patients were observed for complications, processes are reversible ischemia, and the concentration of ET-1 gradually decreased until the 14th day amounted to $5,8 \pm 0,6$ ng/ml, returning to the range of normal. Changes in the concentration of ET-1 in blood plasma indicates the reversibility of metabolic disorders related testicular tissue ischemia, as well as diagnostic and prognostic significance of this factor determining the relative risk of complications.

Keywords: acute epididymoorchitis, endothelin-1, predicting complications.

мости определения этого фактора в отношении риска развития осложнений.

Ключевые слова: острый эпидидимоорхит, эндотелин-1, прогноз осложнений.

Адреса для листування

В.Р. Балабаник

E-mail: basil_bvr@i.ua