

# ВЛИЯНИЕ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ТЯЖЕЛЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Е.В. НИКИТИНА<sup>1</sup>, Г.В. ИЛЮКЕВИЧ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

## EFFECT OF INFUSION THERAPY ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE SEVERE PANCREATITIS

E.V. NIKITINA<sup>1</sup>, G.V. ILUKEVICH<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

**Цель.** Изучить влияние инфузионной терапии на уровень маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым тяжелым панкреатитом.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 46 пациентов с острым тяжелым панкреатитом в возрасте 45 (35; 59) лет. В зависимости от суточного объема инфузионной терапии все пациенты были распределены на две группы: с суточным объемом инфузии более 5000 мл и менее 5000 мл. Исследование проводилось в семь этапов на протяжении 14 суток ранней фазы заболевания. Выполнен анализ динамики маркеров эндотелиальной дисфункции (синдекана-1, сосудистого эндотелиального фактора роста и межклеточных молекул адгезии), а также оценены различия их уровней между группами.

**Результаты.** У пациентов 1 группы с объемом инфузионной терапии более 5000 мл/сутки к 14-м суткам заболевания отмечено увеличение уровней сосудистого эндотелиального фактора роста и синдекана-1 с 343,91 (194,81; 812,94) pg/ml до 1597,21 (980,0; 1622,55) pg/ml ( $p=0,037$ ) и с 1,54 (0,50; 5,99) ng/ml до 6,32 (5,05; 6,49) ng/ml ( $p=0,036$ ) соответственно. Уровень межклеточных молекул адгезии, напротив, снизился с 84,10 (61,31; 105,36) ng/ml до 55,15 (46,44; 70,21) ng/ml ( $p=0,005$ ). У пациентов 2 группы с объемом инфузии менее 5000 мл/сутки в течение всей ранней фазы заболевания сохранялся стабильный уровень всех указанных маркеров эндотелиальной дисфункции. Летальность в 1 группе составила 45%, тогда как во 2 группе – 17% ( $p=0,015$ ).

**Заключение.** У пациентов с острым тяжелым панкреатитом при стартовом объеме инфузионной терапии более 5000 мл/сутки отмечаются повышение уровней сосудистого эндотелиального фактора роста и синдекана-1, а также снижение концентрации межклеточных молекул адгезии. В то же время объем инфузии менее 5000 мл/сутки оказывает протективное воздействие на эндотелий, что сопровождается стабильными значениями указанных маркеров эндотелиальной дисфункции.

**Ключевые слова:** острый тяжелый панкреатит, инфузионная терапия, эндотелиальная дисфункция, эндотелиальный фактор роста, синдекан-1, межклеточные молекулы адгезии.

**Aim.** To study the effect of infusion therapy on the level of endothelial dysfunction markers in patients with acute severe pancreatitis.

**Materials and methods.** The study involved 46 patients with acute severe pancreatitis aged 45 (35; 59) years. Depending on the daily infusion volume, all patients were divided into 2 groups: those with a daily infusion volume of more than 5000 ml and those with a daily infusion volume less than 5000 ml. The study was performed in 7 stages during 14 days of the early phase of the disease. The dynamics of markers of endothelial dysfunction (syndecan-1, vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecules) and their differences between the groups were analyzed.

**Results.** In patients of group 1 with an infusion volume of more than 5000 ml/day, by day 14 of the disease, the levels of vascular endothelial growth factor and syndecan-1 increased from 343,91 (194,81; 812,94) pg/ml to 1597,21 (980,0; 1622,55) pg/ml ( $p=0,037$ ) and from 1,54 (0,50; 5,99) ng/ml to 6,32 (5,05; 6,49) ng/ml ( $p=0,036$ ), respectively, the level of intercellular adhesion molecules decreased from 84,10 (61,31; 105,36) ng/ml to 55,15 (46,44; 70,21) ng/ml ( $p=0,005$ ). In patients of group 2 with an infusion volume of less than 5000 ml/day, a stable level of all the above-mentioned markers of endothelial dysfunction were observed throughout the early phase of the disease. The mortality rate in group 1 was 45%, while in group 2 it was 17% ( $p=0,015$ ).

**Conclusion.** In patients with acute severe pancreatitis with an initial infusion volume of more than 5000 ml/day, an increase in vascular endothelial growth factor, syndecan-1, and a decrease in the level of intercellular adhesion molecules were noted. An infusion volume of less than 5000 ml/day has a protective effect on the endothelium, which is accompanied by a stable level of the aforementioned markers of endothelial dysfunction.

**Keywords:** acute severe pancreatitis, infusion therapy, endothelial dysfunction, endothelial growth factor, syndecan-1, intercellular adhesion molecules.

[https://doi.org/10.54185/TBEM/vol18\\_iss4/a2](https://doi.org/10.54185/TBEM/vol18_iss4/a2)

## Введение

В последние годы отмечается активное накопление научных данных, позволяющих утверждать, что одним из ключевых и наиболее значимых патогенетических механизмов развития ряда заболеваний, наряду с активацией иммунной системы и воспалением, является эндотелиальная дисфункция (ЭД). Эндотелиальные клетки, расположенные на границе между циркулирующей кровью и тканями, представляют собой наиболее уязвимое звено по отношению к воздействию различных повреждающих факторов [1]. В качестве маркеров ЭД, не всегда коррелирующих между собой в силу многофакторности патологического процесса и не всегда напрямую отражающих тяжесть заболевания, рассматриваются как эндотелиальные факторы (эндотелин-1, оксид азота, ингибитор активатора плазминогена-1, тромбомодулин, фактор Виллебранда, сосудистая и межклеточная молекулы адгезии, селектины, сосудистый эндотелиальный фактор роста), так и маркеры неэндотелиального происхождения (цитокины, С-реактивный белок) [2].

В настоящее время ведётся активный поиск возможностей терапевтического воздействия на ЭД. Однако следует отметить, что применяемые фармакологические препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы медленных кальциевых каналов,  $\beta$ -адреноблокаторы, статины, антиоксиданты, антагонисты рецепторов эндотелина-1

и др.), несмотря на продемонстрированное положительное влияние на функцию эндотелия, не являются строго целевыми средствами [3]. В связи с этим поиск методов целенаправленной коррекции эндотелиальной дисфункции при социально значимых заболеваниях остаётся актуальным и перспективным направлением исследований.

В последние годы к числу заболеваний, протекающих с развитием ЭД, относят и острый панкреатит. Формирование эндотелиальной дисфункции при данной патологии обусловлено прямым воздействием на эндотелиальные клетки множества факторов агрессии, что приводит к нарушению регуляции сосудистого тонуса и гемодинамики, системы гемостаза, ангиогенеза, барьерной функции эндотелия, иммунных и регенераторных процессов. Указанные изменения, в свою очередь, способствуют прогрессированию синдрома системного воспалительного ответа и избыточному накоплению метаболитов, в том числе токсических, что в конечном итоге приводит к развитию органной дисфункции [1].

В связи с этим активно изучаются нарушения гомеостаза при остром панкреатите, а также возможные пути их коррекции, одной из ключевых составляющих которой является инфузионная терапия как основной компонент стартового лечения данного заболевания [4].

В крупном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании WATERFALL (2022 г.) было проведено сравнение двух подходов к инфузионной терапии остро-

го панкреатита: классического «агрессивного» (внутривенное болюсное введение сбалансированных кристаллоидных растворов в дозе 20 мл/кг с последующей инфузией 3 мл/кг/ч) и либерального «неагрессивного» (болюсное введение 10 мл/кг с последующей инфузией 1,5 мл/кг/ч) [5, 6]. Было показано, что агрессивная тактика инфузионной терапии ассоциируется с перегрузкой жидкостью и тенденцией к ухудшению клинического течения заболевания, включая развитие некротизирующих форм панкреатита, перегрузку миокарда, нарастание интерстициального отёка лёгких, формирование компартмент-синдрома и, как следствие, полиорганной недостаточности [5, 7].

Таким образом, вопросы объёма и скорости инфузии, а также качественного состава инфузионных сред в составе комплексной интенсивной терапии пациентов с острым тяжёлым панкреатитом остаются дискуссионными и требуют дальнейшего изучения.

### Цель

Изучение влияния инфузионной терапии на уровень маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым тяжёлым панкреатитом.

### Материалы и методы

В проведённом проспективном нерандомизированном когортном исследовании приняли участие 46 пациентов (29 мужчин и 17 женщин) в возрасте 45 (35; 59) лет с острым тяжёлым панкреатитом, госпитализированных в отделение анестезиологии и реанимации УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи». У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании; протокол исследования одобрен этическими комитетами Белорусского государственного медицинского университета и Витебской городской клинической больницы скорой медицинской помощи. Критериями исключения являлись наличие хронического панкреатита, сопутствующих гнойно-септических и ревматоидных заболеваний, заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также сахарного диабета.

Для оценки тяжести острого панкреатита использовали международные шкалы Ranson, Imre, Balthazar, BISAP; для оценки тяжести состояния применяли шкалы ASA, APACHE II, SAPS и SOFA [8]. Исследование проводилось в раннюю фазу заболевания на протяжении 14 суток. Все пациенты получали базовую комплексную интенсивную терапию в соответствии с действующими

клиническими протоколами Республики Беларусь.

Для оценки эффективности проводимой терапии все пациенты были разделены на 2 клинические группы: 1 группа – 22 пациента (16 мужчин и 6 женщин в возрасте 40 (31; 53) лет), суточный объём инфузии у которых составлял более 5000 мл, и 2 группа – 24 пациента (13 мужчин и 11 женщин в возрасте 48 (35; 62) лет) с суточным объёмом инфузии менее 5000 мл. Тяжесть состояния и тяжесть течения заболевания у пациентов обеих клинических групп представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Оценка тяжести состояния и тяжести течения заболевания у пациентов с острым панкреатитом, баллы

Шкала, баллы	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=24)
ASA	4 (3;4)	4 (3;4)
APACHE II	8 (7;10)	8 (6;10)
SAPS	7 (4;8)	6 (5;8)
SOFA	4 (2;5)	4 (3;5)
Ranson	5 (4;6)	5 (3;6)
Imre	3 (3;5)	3 (3;4)
BISAP	3 (2;3)	3 (2;3)
Balthazar	8 (6;10)	8 (5;10)

Сравниваемые группы были репрезентативными по полу, возрасту и тяжести острого панкреатита.

Основные этапы исследования проводились на 1, 2, 3, 5, 7, 10 и 14-е сутки заболевания. Инфузионная терапия осуществлялась кристаллоидными растворами Рингера и Дисолью. На каждом этапе выполнялся анализ объёма инфузионной терапии. В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции в обеих группах анализировалась динамика изменений следующих показателей в сыворотке крови: сосудистого эндотелиального фактора роста VEGFR1 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1), синдекана SDC1 (Syndecan-1), межклеточных молекул адгезии sICAM-1/CD54 (Soluble Intercellular Adhesion Molecule 1). Определение концентраций указанных маркеров проводили методом иммуноферментного анализа с использованием универсального фотометра Ф-300 ТП при длине волны  $\lambda = 450$  нм и тест-систем Fine Test Human VEGFR1, Human SDC1, Human sICAM-1/CD54 ELISA Kit.

Проведён анализ длительности госпитализации пациентов с острым панкреатитом, в том числе продолжительности пребывания в отделении реанимации.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием лицензионных пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США) и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Тип распределения количественных признаков определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределения в выборках были ненормальными, результаты представляли в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (LQ–UQ). Сравнение двух независимых групп осуществляли с применением критерия Манна–Уитни. Оценку взаимосвязей между показателями проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Различия между связанными показателями анализировали с помощью непараметриче-

ского критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Были проанализированы результаты применения инфузионной терапии, объём которой в первые 24 часа у пациентов 1 группы составил 5400 (5000; 6000) мл, во 2 группе – 3500 (2500; 200) мл. В дальнейшем объём инфузии постепенно снижался у пациентов обеих групп, достигнув к 10-м суткам сопоставимых значений (табл. 2).

На этапах исследования у пациентов обеих клинических групп изучались отдельные маркеры эндотелиальной дисфункции на фоне проводимой инфузионной терапии. Важная роль в протекции эндотелия отводится сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGFR1), который регулирует проницаемость сосудистой стенки и обеспечивает трофику эндотелия [9]. Полученные данные представлены в таблице 3.

**Таблица 2.** Динамика суточного объема инфузионной терапии в раннюю фазу острого тяжелого панкреатита, мл

Этапы исследования / сутки заболевания	1 группа	2 группа	p
1 этап / 1-е	5400 (5000;6000)	3500 (2500;4200)	0,000
2 этап / 2-е	5200 (4600;5400)	3400 (2500;4000)	0,004
3 этап / 3-и	3500 (2500;4000) * •	2000 (1750;2500) * •	0,041
4 этап / 5-е	2400 (1700;2600) * •	2000 (1500;2000) * •	0,094
5 этап / 7-е	2200 (1600;2100) * •	1700 (1000;2000) * •	0,720
6 этап / 10-е	2000 (1900;3000) * •	2000 (1250;2500) * •	0,662
7 этап / 14-е	1900 (1700;2200) * •	1750 (1500;2000) * •	0,683

**Примечание:** p – достоверные различия между группами (критерий Манна-Уитни),  $p < 0,05$

\* – достоверные изменения показателя по сравнению с 1 этапом (критерий Вилкоксона),  $p < 0,03$

• – достоверные изменения показателя по сравнению со 2 этапом (критерий Вилкоксона),  $p < 0,045$

**Таблица 3.** Динамика уровня VEGFR1 в сыворотке крови у пациентов с острым тяжелым панкреатитом на фоне различных объемов инфузии, pg/ml

Этапы исследования / сутки заболевания	1 группа	2 группа	p
1 этап / 1-е	343,91 (194,81;812,94)	337,98 (154,22;552,31)	0,766
2 этап / 2-е	358,21 (252,02;726,95)	419,78 (277,40;951,77)	0,296
3 этап / 3-и	417,12 (284,83;1022,59)	367,59 (246,75;827,87)	0,919
4 этап / 5-е	919,51 (405,31;1379,64)	359,51 (153,62;697,70)	0,010
5 этап / 7-е	1276,35 (518,62;1491,71) * •	384,34 (231,33;770,49)	0,007
6 этап / 10-е	1578,31 (951,24;1585,84) * •	394,26 (184,55;613,64)	0,047
7 этап / 14-е	1597,21 (980,0;1622,55) * •	275,04 (212,20;614,42)	0,052

**Примечание:** p – достоверные различия между группами (критерий Манна-Уитни),  $p < 0,05$

\* – достоверные изменения показателя по сравнению с 1 этапом (критерий Вилкоксона),  $p < 0,037$

• – достоверные изменения показателя по сравнению со 2 этапом (критерий Вилкоксона),  $p < 0,044$

Данный показатель на момент госпитализации в отделение реанимации у пациентов обеих групп был сопоставим. В дальнейшем у пациентов 1 группы к 5-м суткам исследования отмечено увеличение данного показателя с последующим его ростом. Во 2 группе уровень VEGFR1 на протяжении всех этапов исследования оставался стабильным и был значительно ниже аналогичного показателя в 1 группе, начиная с 5-х суток ( $p < 0,05$ ).

На 10-е сутки у пациентов 1 группы выявлена отрицательная корреляция между объемом инфузионной терапии и уровнем VEGFR1 ( $r = -0,67$ ;  $p = 0,035$ ). Повышение уровня VEGFR1 в 1 группе, вероятно, отражает компенсаторную реакцию организма на волевическую нагрузку в первые двое суток, направленную на стабилизацию эндотелия и обеспечение его трофики, а также на стимуляцию неоангиогенеза в условиях тяжело течения заболевания [2].

В качестве следующего маркера эндотелиальной дисфункции были изучены межклеточные молекулы адгезии ICAM-1, участвующие в межклеточных взаимодействиях, обеспечивающие адгезию и миграцию лейкоцитов в сосудистую стенку и регулирующие сосудистую проницаемость [10]. Динамика уровня ICAM-1 в сыворотке крови у пациентов с острым тяжелым панкреатитом на фоне различных объемов инфузионной терапии представлена в таблице 4.

Показатели ICAM-1 в первые сутки госпитализации были значительно выше у пациентов 1

группы и составили 84,10 (61,31; 105,36) ng/ml, тогда как во 2 группе – 56,38 (39,52; 78,79) ng/ml ( $p = 0,007$ ). В дальнейшем у пациентов 1 группы уровень ICAM-1 снижался, достигнув к 14-м суткам 55,15 (46,44; 70,21) ng/ml ( $p = 0,037$ ). На 2-е сутки была выявлена корреляция между уровнем ICAM-1 и объемом инфузионной терапии ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,011$ ).

Во 2 группе пациентов показатели ICAM-1 не демонстрировали существенной динамики и на протяжении всего периода наблюдения оставались стабильными. Растворимые формы молекулы sICAM-1 образуются в результате её сброса с клеточной мембраны под воздействием протеолитических ферментов, что позволяет выявлять их в сыворотке крови [11]. У пациентов 1 группы высокие объёмы инфузионной терапии и повышенные скорости введения способствовали снижению уровня sICAM-1 в сосудистом русле.

Дополнительно был изучен ещё один маркер эндотелиальной дисфункции – синдекан-1 (SDC1), относящийся к протеогликанам гликокаликса эндотелия и участвующий в процессах репарации и клеточной адгезии [12]. Согласно данным ряда авторов, повышенный уровень SDC1 является маркером неблагоприятного течения и исхода заболевания [13]. Показатели SDC1 в сыворотке крови у пациентов с острым тяжелым панкреатитом на фоне различных объемов инфузионной терапии представлены в таблице 5.

**Таблица 4.** Динамика уровня ICAM-1 в сыворотке крови у пациентов с острым тяжелым панкреатитом на фоне различных объемов инфузии, ng/ml

Этапы исследования / сутки заболевания	1 группа	2 группа	p
1 этап / 1-е	84,10 (61,31;105,36)	56,38 (39,52;78,79)	0,007
2 этап / 2-е	75,60 (63,76;89,26) *	63,48 (41,84;90,24)	0,339
3 этап / 3-и	73,12 (44,22;80,46) *	62,70 (37,32;92,60)	0,578
4 этап / 5-е	56,25 (33,95;73,47) * •	64,58 (47,44;91,02)	0,220
5 этап / 7-е	64,39 (48,89;84,13) * •	48,65 (45,37;86,10)	0,458
6 этап / 10-е	56,75 (52,98;74,11) * •	50,21 (42,57;83,39)	0,619
7 этап / 14-е	55,15 (46,44;70,21) * •	51,84 (43,05;60,62)	0,339

**Примечание:** p – достоверные различия между группами (критерий Манна-Уитни),  $p < 0,05$

\* – достоверные изменения показателя по сравнению с 1 этапом (критерий Вилкоксона),  $p < 0,04$

• – достоверные изменения показателя по сравнению со 2 этапом (критерий Вилкоксона),  $p < 0,042$

**Таблица 5.** Динамика уровня SDC1 в сыворотке крови у пациентов с острым тяжелым панкреатитом на фоне различных объемов инфузии, ng/ml

Этапы исследования/ сутки заболевания	1 группа	2 группа	p
1 этап / 1-е	1,54 (0,50;5,99)	2,50 (1,08;8,90)	0,176
2 этап / 2-е	2,37 (0,85;5,39)	2,05 (1,20;9,74)	0,385
3 этап / 3-и	1,49 (0,95;4,32)	4,34 (1,26;9,94) * •	0,049
4 этап / 5-е	4,55 (4,0;7,59) * • ◊	4,05 (2,18;9,82)	0,779
5 этап / 7-е	4,94 (3,70;6,33) * • ◊	3,84 (2,25;9,65)	0,816
6 этап / 10-е	5,29 (3,49;6,98) * • ◊	3,23 (2,43;3,64)	0,056
7 этап / 14-е	6,32 (5,05;6,49) * • ◊	2,27 (2,21;2,32)	0,043

**Примечание:** p – достоверные различия между группами (критерий Манна-Уитни), p<0,05

\* – достоверные изменения показателя по сравнению с 1 этапом (критерий Вилкоксона), p<0,04

• – достоверные изменения показателя по сравнению со 2 этапом (критерий Вилкоксона), p<0,015

◊ – достоверные изменения показателя по сравнению с 3 этапом (критерий Вилкоксона), p<0,03

Показатели SDC1 в 1 сутки не имели статистически значимых различий между 1 и 2 группами и составили 1,54 (0,50; 5,99) ng/ml и 2,50 (1,08; 8,90) ng/ml соответственно. Однако к 14 суткам исследования в 1 группе пациентов данный показатель достоверно увеличился и достиг 6,32 (5,05; 6,49) ng/ml (p=0,005). Во 2 группе пациентов к 3 суткам отмечалось увеличение уровня SDC1 (p=0,039) с последующим его снижением. Полученные данные могут свидетельствовать о деградации эндотелиального гликокаликса. Избыточная инфузия кристаллоидных растворов может приводить к развитию гипернатриемии, способствуя повреждению эндогенного гликокаликса и высвобождению SDC1. Избыточное введение кристаллоидов сопровождается нарушением барьерной функции эндотелия и снижением тканевой перфузии [14].

Длительность госпитализации в ОАиР в 1 группе составила 8 (5; 11) койко-дней из 12 (10; 17) койко-дней в стационаре, во 2 группе – 7 (5; 9) койко-дней из 20 (13; 26) койко-дней в стационаре (p=0,019). Менее длительная госпитализация у пациентов 1 группы связана с высоким уровнем

летальности в ней: 1 группа – 45% (10 пациентов), 2 группа – 17% (4 пациента) (p=0,015).

#### Заключение

Течение острого панкреатита сопровождается повреждением эндотелия и развитием синдрома эндотелиальной дисфункции, о чём свидетельствуют изменения уровней следующих маркеров: сосудистого эндотелиального фактора роста, синдекана-1 и межклеточных молекул адгезии ICAM-1. Инфузионная терапия в стартовом объёме менее 5000 мл/сутки может оказывать положительное влияние на нормализацию функции эндотелия при остром панкреатите. Её «эндотелий-протективное» действие сопровождается стабильными уровнями VEGFR1, ICAM-1 и SDC1. У пациентов с острым тяжёлым панкреатитом при стартовом объёме инфузии более 5000 мл/сутки отмечаются повышение показателей сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR1) и синдекана-1 (SDC1), а также снижение уровня межклеточных молекул адгезии ICAM-1.

#### Литература

1. Киселев В.В., Жигалова М.С., Петриков С.С., Клычникова Е.В., Ярцев П.А. Диагностика и лечение проявлений эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжёлым острым панкреатитом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Журнал им. Н.В. Склифо-

совского «Неотложная медицинская помощь». 2023;12(4):538–545. [Kiselev V.V., Zhigalova M.S., Petrikov S.S., Klychnikova E.V., Yartsev P.A. Diagnostics and treatment of manifestations of endothelial dysfunction in patients with severe acute pancreatitis in the intensive care unit. Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care. 2023; 12(4):538–545. In Russian].

- doi: 10.23934/2223-9022-2023-12-4-538-545.
2. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64(1):34–41. [Stepanova T.V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E., Popukhova E.B., Lagutina D.D. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic value (literature review). Clinical laboratory diagnostics. 2019; 64(1):34–41. In Russian]. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-34-41.
  3. Власов Т.Д., Петрищев Н.Н., Лазовская О.А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 17(2):76–84. [Vlasov T.D., Petrishchev N.N., Lazovskaya O.A. Endothelial dysfunction. Do we understand this term correctly? Herald of Anesthesiology and Reanimatology. 2020; 17(2):76–84. In Russian]. doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84.
  4. Garg P.K., Singh V.P. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis. Gastroenterology. 2019; 156: 2008–2023. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.041.
  5. De-Madaria E., Buxbaum J.L., Maisonneuve P., García de Paredes A.G., Zapater P., Guilabert L., et al. Aggressive or moderate fluid resuscitation in acute pancreatitis. The New England Journal of Medicine. 2022; 387(11):989–1000. doi: 10.1056/NEJMoa2202884.
  6. Yaowmaneerat T., Sirinawasatien A. Update on the strategy for intravenous fluid treatment in acute pancreatitis. World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics. 2023; 14(3):22–32. doi: <https://dx.doi.org/10.4292/wjgpt.v14.i3.22>.
  7. Gad M.M., Simons-Linares C.R. Is aggressive intravenous fluid resuscitation beneficial in acute pancreatitis? A meta-analysis of randomized control trials and cohort studies. World Journal Gastroenterol. 2020; 26:1098–1106. doi: 10.3748/wjg.v26i10.1098.
  8. Ельский И.К., Васильев А.А., Смирнов Н.Л. Эффективность прогностических шкал в стратификации острого панкреатита. Обзор литературы. Хирургическая практика. 2020; 3:17–28. doi: 10.38181/2223-2427-2020-3-17-28. [El'skiy I. K., Vasiliev A.A., Smirnov N.L. Efficiency of prognostic scales in stratification of acute pancreatitis. Literature review. Surgical practice. 2020; 3:17–28. In Russian]. doi: 10.38181/2223-2427-2020-3-17-28.
  9. Polverino F., Celli B.R., Owen C.A. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? Pulmonary Circulation. 2018; 8(1):1–18. doi: 10.1177/2045894018758528.
  10. Storch A.S., de Mattos J.D., Alves R., Galdino I.S., Rocha H.N.M. Methods of endothelial function assessment: description and applications. International Journal of Cardiovascular Sciences. 2017; 30(3): 262–273. doi: 10.5935/2359-4802.20170034.
  11. Москалец О.В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии. Тихоокеанский медицинский журнал. 2018; 2:21–25. [Moskalets O.V. Molecules of cellular adhesion ICAM-1 and VCAM-1 in infectious pathology. Pacific Medical Journal. 2018; (2):21–25. In Russian]. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.21-25.
  12. Rangarajan S., Richter J.R., Richter R.P., Bandari Sh.K., Tripathi K., Vlodavsky I., et al. Heparanase-enhanced Shedding of Syndecan-1 and Its Role in Driving Disease Pathogenesis and Progression. Journal of Histochemistry and Cytochemistry. 2020; 68 (12): 823–840. doi: 10.1369/0022155420937087.
  13. Тимофеев Ю.С., Михайлова М.А., Джиева О.Н., Драпкина О.М. Значение биологических маркеров в оценке эндотелиальной дисфункции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024; 23 (9): 113–119. [Timofeev Yu. S., Mikhailova M.A., Dzhioeva O.N., Drapkina O.M. The importance of biological markers in the assessment of endothelial dysfunction. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024; 23(9):113–119. In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4061.
  14. Матюхин В.В., Маскин С.С., Александров В.В., Дудченко Г.П., Островский О.В., Алимов М.Н. и др. Эндотелиальная дисфункция при травме: патогенез, клиническое значение, диагностика и лечение. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2024; 13(4):617–630. [Matyukhin V.V., Maskin S.S., Aleksandrov V.V., Dudchenko G.P., Ostrovsky O.V., Alimov M.N., et al. Endothelial Dysfunction in Trauma: Pathogenesis, Clinical Significance, Diagnosis and Treatment. Russian Sklifosovsky Journal “Emergency Medical Care”. 2024; 13(4):617–630. In Russian]. doi: <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-4-617-630>.

## О'TKIR OG'IR PANKREATIT BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA INFUZION TERAPIYANING ENDOTELIAL DISFUNKSIYAGA TA'SIRI

E.V. NIKITINA<sup>1</sup>, G.V. ILUKEVICH<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vitebsk Davlat Xalqlar do'stligi ordeni bilan taqdirlangan tibbiyot universiteti, Vitebsk, Belarus

<sup>2</sup>Belarus Davlat tibbiyot universiteti, Minsk, Belarus

**Maqsad.** O'tkir og'ir pankreatit bilan og'rigan bemorlarda infuzion terapiyaning endotelial disfunktsiya markerlari darajasiga ta'sirini o'rganish.

**Materiallar va usullar.** Tadqiqotga o'tkir og'ir pankreatit bilan og'rigan, o'rtacha 45 (35;59) yosh bo'lgan 46 nafar bemor jalb qilindi. Sutkalik infuziya hajmiga qarab barcha bemorlar 2 guruhga bo'lindi: sutkada 5000 ml dan ortiq infuziya olganlar va sutkada 5000 ml dan kam infuziya olganlar. Tadqiqot kasallikning erta bosqichida 14 kun davomida 7 bosqichda o'tkazildi. Endotelial disfunktsiya markerlari («syndecan-1», tomir endotelial o'sish omili va hujayralararo adgeziya molekulalari) dinamikasi hamda guruhlar o'rtasidagi farqlar tahlil qilindi.

**Natijalar.** 1-guruhda (sutkalik infuziya hajmi 5000 ml dan ortiq) kasallikning 14-kuniga kelib tomir endotelial o'sish omili va «syndecan-1» darajalari mos ravishda 343,91(194,81;812,94) pg/ml dan 1597,21(980,0;1622,55) pg/ml gacha ( $p=0,037$ ) va 1,54(0,50;5,99) ng/ml dan 6,32(5,05;6,49) ng/ml gacha ( $p=0,036$ ) oshdi, hujayralararo adgeziya molekulalari darajasi esa 84,10(61,31;105,36) ng/ml dan 55,15(46,44;70,21) ng/ml gacha kamaydi ( $p=0,005$ ). 2-guruhda (sutkalik infuziya hajmi 5000 ml dan kam) kasallikning butun erta bosqichi davomida yuqorida ko'rsatilgan barcha endotelial disfunktsiya markerlari barqaror darajada saqlanib qoldi. O'lim ko'rsatkichi 1-guruhda 45%, 2-guruhda esa 17% ni tashkil etdi ( $p=0,015$ ).

**Xulosa.** O'tkir og'ir pankreatit bilan og'rigan va dastlabki infuziya hajmi sutkada 5000 ml dan ortiq bo'lgan bemorlarda tomir endotelial o'sish omili va «syndecan-1» darajasining oshishi hamda hujayralararo adgeziya molekulalari darajasining kamayishi qayd etildi. Sutkada 5000 ml dan kam infuziya hajmi endotelialiyga himoyalovchi ta'sir ko'rsatadi va endotelial disfunktsiya markerlarining barqaror darajasi bilan kechadi.

**Kalit so'zlar:** o'tkir og'ir pankreatit, infuzion terapiya, endotelial disfunktsiya, endotelial o'sish omili, «syndecan-1», hujayralararo adgeziya molekulalari.

### Сведения об авторах:

Никитина Екатерина Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Беларусь.

E-mail: katarinaanaest@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4744-6838

Илюкевич Георгий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь.

E-mail: georgi\_ilukevich@mail.ru

ORCID: 0000-0002-3474-621X

Поступила в редакцию: 23.10.2025

### Author information:

Nikitina Ekaterina Vladimirovna – candidate of medical sciences, Associate Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with the course of FAT and RP, EE «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Belarus.

E-mail: katarinaanaest@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4744-6838

Ilukevich Georgy Vladimirovich – doctor of medical sciences, Professor, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus. E-mail: georgi\_ilukevich@mail.ru

ORCID: 0000-0002-3474-621X

Received: 23.10.2025