

УДК 616.37-002-036.11-06-037-08

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА И ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

В. А. Черкасов¹, А. П. Щёктова¹, С. Э. Латышева², Е. Б. Загородских^{1}*

¹ Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера,

² Областная клиническая больница на ст. Пермь II ОАО «РЖД», г. Пермь, Россия

NEW POSSIBILITIES FOR PROGNOSIS OF ACUTE PANCREATITIS COMPLICATIONS AND ASSESS OF TREATMENT EFFICIENCY

V. A. Cherkasov¹, A. P. Schekotova¹, S. E. Latysheva², E. B. Zagorodskikh^{1}*

¹ Perm State Academy of Medicine named after Academician E. A. Wagner,

² Regional Clinical Hospital of Railway Station Perm II, OJSC «RR», Perm, Russia

Цель. Изучение уровня и динамики изменений *VEGF* и десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) в плазме крови у больных острым панкреатитом тяжелого течения при осложненном и неосложненном вариантах.

Материалы и методы. Проанализированы исследованы в динамике уровень васкулярного эндотелиального фактора роста (*VEGF*) и количество десквамированных эндотелиоцитов у 33 больных острым панкреатитом тяжелого течения. Исследования выполняли в первые 10 дней от начала заболевания и далее с интервалом в 5–7 дней. Больные были разделены на 2 группы: в первую вошли пациенты без гнойно-септических осложнений ($n=13$), во вторую – пациенты с их наличием ($n=20$).

Результаты. Не выявлено достоверной разницы между группами больных и между исследованиями количества ДЭЦ. Уровень *VEGF* у пациентов с острым панкреатитом достоверно выше, чем у здоровых людей ($p<0,01$). Установлена обратная корреляция между тяжестью сепсиса и уровнем *VEGF* плазмы крови у пациентов 2-й группы (метод Спирмена, $r=-0,38$, 95%-ный доверительный интервал $-0,124$ и $-0,584$, $p=0,003$).

Выводы. Снижение уровня *VEGF* плазмы крови или отсутствие его роста свидетельствуют об утяжелении сепсиса и имеют неблагоприятное прогностическое значение.

Ключевые слова. Острый панкреатит, сепсис, васкулярный эндотелиальный фактор роста.

Aim. To study the level and dynamics of changes in blood plasma *VEGF* and desquamated endotheliocytes (DEC) in patients with severe course of acute pancreatitis both complicated and uncomplicated.

Materials and methods. Vascular endothelial growth factor (*VEGF*) and quantity of desquamated endotheliocytes (DEC) were investigated in dynamics in 33 patients with severe acute pancreatitis. These investigations were performed during the first 10 days from the onset of disease and later with the interval of 5–7 days. Patients were divided into 2 groups: group 1 included patients without pyo-septic complications ($n=13$), group 2 – patients with pyo-septic complications ($n=20$).

© Черкасов В. А., Щёктова А. П., Латышева С. Э., Загородских Е. Б., 2013

e-mail: zagorodskih.lena@yandex.ru

тел. 8 (342) 239 29 30

[Загородских Е. Б. (*контактное лицо) – аспирант кафедры госпитальной хирургии; Черкасов В. А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии; Щёктова А. П. – доктор медицинских наук, доцент, заведующая курсом клинической лабораторной диагностики при кафедре терапии и семейной медицины ФПК и ППС; Латышева С. Э. – врач клинической лабораторной диагностики высшей категории].

Results. No reliable differences in DEC number between the groups of patients and between the investigations were revealed. *VEGF* level in patients with acute pancreatitis is significantly higher than in healthy persons ($p < 0,01$). Reverse correlation between sepsis severity and blood plasma *VEGF* level in patients of group 2 was detected (Spirmen method $r = -0,38$, 95% Ci $-0,124$ and $-0,584$, $p = 0,003$).

Conclusion. Decease in blood plasma *VEGF* level or absence of its growth demonstrates aggravation of sepsis and unfavorable prognostic significance.

Key words. Acute pancreatitis, sepsis, vascular endothelial growth factor.

ВВЕДЕНИЕ

Прогнозирование тяжести воспалительной реакции при остром панкреатите широко освещалось в медицинской литературе. В качестве маркеров прогноза предложены многие клеточные и гуморальные медиаторы воспаления. Обсуждалась оценка степени тяжести состояния пациента с помощью интегральных шкал (APACHE I, II, III, ТФС, SAPS, RANSON и др.). Одной из причин недостаточно часто использования этих систем в клинической практике является их невысокая точность [2].

Для прогнозирования течения острого панкреатита полезна ранняя оценка функционального состояния эндотелия и качества воспалительно-репаративного процесса. При формировании грануляционной ткани воспалительная реакция считается адекватной повреждению. Нарушение межклеточных взаимодействий приводит к изменению стереотипной динамики воспалительно-регенераторного процесса – дисрегенерации. Одна из её форм – это выраженное торможение репарации с распространением гнойно-некротического процесса. При этом формируется неполноценная грануляционная ткань, бедная фибробластами и волокнами, с отеком межклеточного пространства [4].

Для оценки качества репаративного компонента воспалительной реакции при панкреонекрозе мы использовали васкулярный эндотелиальный фактор роста (*VEGF*). Он вырабатывается эндотелиальными клетками, макрофагами, их окружением. Экспрессия *VEGF* происходит в ответ на гипок-

сию поврежденной ткани. *VEGF* индуцирует пролиферацию, миграцию эндотелиоцитов, формирование просветов сосудистых трубок и связанной сосудистой сети, способствует выживанию формирующихся капилляров и влияет на их проницаемость. Снижение уровня *VEGF* приводит к апоптозу эндотелия, обструкции просветов сосудов и их регрессии [5, 6].

В целом в эндотелии может быть локализовано воспаление или он может содействовать его распространению. Функциональная недостаточность эндотелия – это критический момент в развитии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). По глубине нарушения функций эндотелия и гемостаза можно судить о раннем развитии ССВО [1].

Цель исследования – изучение уровня и динамики изменений *VEGF* и десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) в плазме крови у больных острым панкреатитом тяжелого течения при осложненном и неосложненном вариантах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 33 пациента с острым панкреатитом тяжелого течения, находившихся на лечении в Пермской краевой клинической больнице (ПККБ) в 2011–2012 гг. Среди обследованных было 23 (69,7%) мужчины и 10 (30,3%) женщин. Возраст больных составил от 19 до 82 лет (средний – $46,45 \pm 15,45$ г.). До 35 лет включительно было обследовано 11 пациентов, с 36 до 60 лет – 18, старше 60 лет – 4.

Больные были разделены на две группы: в первую вошли пациенты без гнойно-септических осложнений ($n=13$), во вторую – с их наличием ($n=20$).

Отбор пациентов для исследования проводился в соответствии с классификацией острого панкреатита (Атланта, 1992 г.) в сроки не позднее 10 суток с момента начала заболевания. Диагноз острого деструктивного панкреатита ставили на основании:

– КТ-признаков (наличие инфильтрации парапанкреатической клетчатки, забрюшинных клетчаточных пространств, жидкостных скоплений),

– интраоперационных признаков (некротические изменения в самой железе или парапанкреатической клетчатке, наличие отека забрюшинной клетчатки, ферментативного или геморрагического эксудата).

В исследование включены пациенты с токсической, билиогенной и травматической этиологией острого панкреатита. От всех больных получено информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Уровень *VEGF* в плазме крови определяли с использованием наборов «VEGF-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Тест основан на «сэндвич»-методе твердофазного иммуноферментного анализа. Кровь для образцов забирали из центральных и периферических вен, центрифугировали, отделяли плазму и замораживали при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до исследования. Для определения повреждения эндотелия проводили подсчет десквамированных эндотелиоцитов по методу Hladovec, 1978 г. Всем больным проводили стандартные клинические и биохимические исследования, тяжесть состояния оценивали по шкале прогноза SAPS II в те же сроки. Выраженность клинических синдромов абдоминального сепсиса оценивали в баллах на основании характеристик, предложенных Е. Б. Гельфандом в 1999 г.: наличие 2 критериев системной воспалительной реакции (СВР) и ме-

нее – 1 балл, наличие 3 критериев системной воспалительной реакции – 2 балла, наличие 4 критериев системной воспалительной реакции – 3 балла, тяжелый сепсис – 4 балла, септический шок – 5 баллов [3]. Исследования выполняли в первые 10 дней от начала заболевания и далее с интервалом в 5–7 дней. Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты *первой группы* ($n=13$) находились в стационаре $11,23\pm 4,47$ суток, поступали через $4,38\pm 2,98$ суток от начала заболевания. Уровень *VEGF* при первом исследовании составил $815,8\pm 895,4$ пг/мл. В контрольной группе из 13 здоровых человек, сопоставимых по возрасту (тест Манна–Уитни, $p>0,5$), уровень *VEGF* был равен $144,7\pm 97,7$ пг/мл (рис. 1).

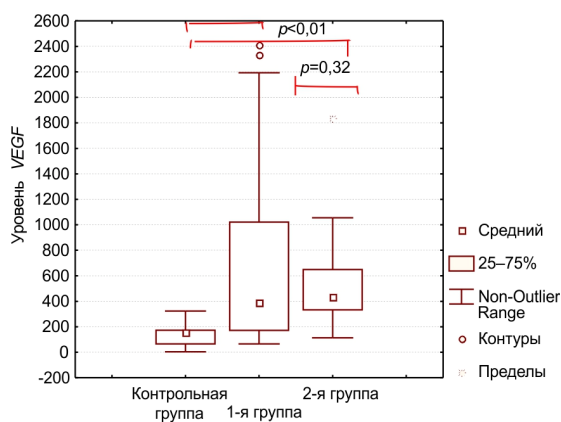


Рис. 1. *VEGF* плазмы крови в 1-й и 2-й группах больных при первом исследовании и в группе контроля ($p=0,01$)

По результатам исследования *VEGF* в динамике в 1-й группе больных выделено две подгруппы.

Первую подгруппу составили 9 больных, у которых за наблюдаемый период уровень *VEGF* в плазме крови повысился с $331,43\pm 305,91$ до $796,72\pm 366,74$ пг/мл (тест Вилкоксона, $p=0,007$). Вторую подгруппу составили

4 человека, у которых при первом исследовании выявлен высокий уровень *VEGF* – $1905,85 \pm 818,08$ пг/мл, через 7 дней у всех он снизился до $1319,4 \pm 564,9$ пг/мл, но был выше, чем в первой подгруппе при втором исследовании. Отличие в динамике изменений уровня плазменного *VEGF* у больных второй подгруппы можно объяснить тем, что первые пробы были взяты с 7-х по 10-е сутки от начала заболевания. В этот период наблюдался разгар клинических проявлений панкреатита и уровень *VEGF* в трех случаях из четырех превышал 2000 пг/мл. К моменту взятия последующей пробы наступил регресс клинической симптоматики и уровень *VEGF* плазмы снизился. Выявлена корреляция между уровнем *VEGF* плазмы крови и временем заболевания у больных первой группы (метод Спирмена, $r=0,47$, 95%-ный доверительный интервал 0,099 и 0,726, $p < 0,02$).

Тяжесть общего состояния при первом исследовании у пациентов 1-й группы по шкале SAPS II составила $16,23 \pm 8,09$ балла, через 7 дней – $13 \pm 5,68$ балла, (тест Вилкоксона, $p=0,012$). Количество ДЭЦ в 1-м исследовании было $(18,7 \pm 9,4) \cdot 10^4$ /л, во 2-м исследовании показатель составил $(14,3 \pm 7,7) \times 10^4$ /л, достоверной разницы между ними не выявлено. Уровень *VEGF* у больных острым панкреатитом достоверно выше, чем у здоровых людей. При исследовании динамики изменений уровней *VEGF* плазмы крови у пациентов 1-й группы установлено, что максимальный подъём этого фактора наблюдается к 7–17-му дням заболевания. В дальнейшем он снижается на фоне отсутствия у пациентов прогрессирования деструкции поджелудочной железы и гнойно-септических осложнений. Корреляционной связи между уровнем *VEGF*, количеством ДЭЦ и тяжестью состояния по шкале SAPS II в соответствующие периоды исследований в 1-й группе не обнаружено.

Пациенты *второй группы* ($n=20$) находились в стационаре $36,8 \pm 29,9$ суток. Они были госпитализированы в ПМКБ через $4,13 \pm 3,52$ суток от начала заболевания. При их поступлении уровень *VEGF* в крови составил $535,47 \pm 380,57$ пг/мл, достоверной разницы с первой группой не выявлено. Тяжесть общего состояния у пациентов второй группы по шкале SAPS II составила $23,1 \pm 10,3$ балла при первом исследовании, обнаружена достоверная разница с 1-й группой (тест Манна–Уитни, $p < 0,05$). По результатам исследования уровня *VEGF* плазмы крови в динамике больные второй группы разделены на две подгруппы (рис. 2).

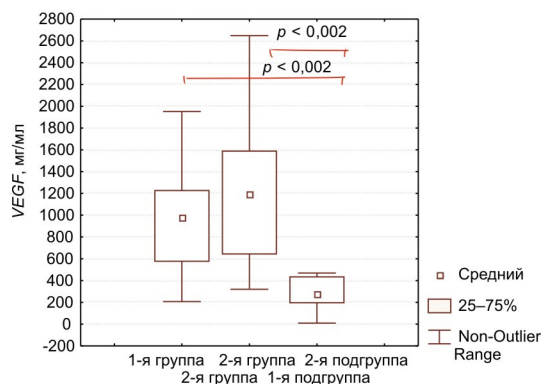


Рис. 2. Сравнение уровней *VEGF* плазмы крови в 1-й и 2-й группах больных при втором исследовании

В первую подгруппу включены 11 больных, у которых после первого исследования уровень *VEGF* плазмы крови поднялся с $574,02 \pm 444,88$ до $1237,43 \pm 734,11$ пг/мл, (тест Вилкоксона, $p=0,003$). У 5 больных выполнено третье исследование, при котором выявлено, что уровень *VEGF* плазмы крови еще более увеличился по сравнению с уровнем во втором исследовании и составил $1501,44 \pm 721,97$ пг/мл (тест Вилкоксона, $p=0,04$). При втором исследовании в первой подгруппе по шкале SAPS II состояние больных улучшилось (от $23,54 \pm 11,27$ до $18,18 \pm 6,53$ балла). При первом исследовании

выраженность клинических проявлений ССВО составляла $2,9 \pm 0,9$ балла, при втором – $2,1 \pm 1,07$ балла. Все эти пациенты с гнойно-септическими осложнениями острого панкреатита были оперированы, и на фоне лечения наступил регресс деструктивных изменений с исходом или только в остаточную инфильтрацию поджелудочной железы, или в инфильтрацию с жидкостными осумкованиями в брюшной полости. Достоверной разницы в уровнях *VEGF* плазмы крови у больных первых подгрупп не выявлено ни в первом (тест Манна–Уитни, $p=0,08$), ни во втором исследованиях 1-й и 2-й групп (тест Манна–Уитни, $p=0,13$).

Во вторую подгруппу вошли 9 больных, у которых отмечено снижение уровня *VEGF* плазмы крови с $488,34 \pm 303,39$ до $277,52 \pm 171,76$ пг/мл (тест Вилкоксона, $p=0,03$). Уровень *VEGF* в плазме крови при втором исследовании у этих пациентов достоверно отличался от уровней больных первой группы и от обследованных первой подгруппы второй группы (тест Манна–Уитни, $p < 0,0002$). Снижение уровня *VEGF* в плазме крови у больных во второй подгруппе было отмечено на фоне утяжеления проявлений сепсиса. При первом исследовании выраженность клинических проявлений ССВО составляла $2,8 \pm 1,05$ балла, при втором – $3,7 \pm 1,4$ балла. По шкале SAPS II состояние больных во второй подгруппе ухудшилось (с $22,5 \pm 12,3$ до $26 \pm 12,3$ балла) при втором исследовании.

Во второй подгруппе 3 и 9 пациентов погибли на фоне инфекционно-токсического шока и прогрессирующей полиорганной недостаточности. У всех выживших наблюдалось повышение уровня *VEGF* в плазме крови в следующие 3-е и 4-е исследования. У 5 больных исходом панкреонекроза были остаточная инфильтрация поджелудочной железы и формирующиеся псевдокисты, у одного человека сформировался абсцесс сальниковой сумки.

Выявлена обратная корреляция между тяжестью сепсиса и уровнем *VEGF* плазмы крови у пациентов 2-й группы (метод Спирмена, $r=-0,38$, 95%-ный доверительный интервал $-0,124$ и $-0,584$, $p=0,003$). Рассчитан коэффициент корреляции между тяжестью сепсиса и уровнем *VEGF* плазмы крови у всех обследованных пациентов в обеих группах (метод Спирмена, $r=-0,29$, 95%-ный доверительный интервал $-0,098$ и $-0,459$, $p=0,006$). Сравнение коэффициентов корреляции r_1 второй группы и r_2 всех больных из обеих групп: $r_1=-0,38$, $r_2=-0,29$, N1-57, N2-102, $p=0,556$.

Количество ДЭЦ в первом исследовании во второй группе больных было равно $(18,4 \pm 14,9) 10^4$ /л, во втором – $(16,3 \pm 10,1) 10^4$ /л, достоверной разницы между ними не выявлено. Корреляционной связи между уровнем *VEGF*, количеством ДЭЦ и тяжестью состояния по шкале SAPS II в соответствующие периоды исследований во 2-й группе не установлено.

Снижение *VEGF* плазмы крови при остром панкреатите тяжелого течения говорит о недостаточности функции эндотелия и может служить маркером развития ССВО. Это также свидетельствует о том, что в сложившихся условиях организм больного не способен выстроить полноценный ограничительный барьер вокруг очагов деструкции. Это приводит к прорыву медиаторов и эндотоксинов из очага воспаления в системный кровоток и вызывает расширение зоны повреждения и утяжеление ССВО. Прогноз в случаях со снижением уровня *VEGF* плазмы крови будет сомнительным даже на фоне относительно стабильного состояния пациента. Такие больные потребуют увеличения объема лечебных мероприятий: детоксикационной терапии, коррекции системы гемостаза, антибиотикотерапии, оперативного лечения с целью уменьшения источника эндогенной интоксикации.

Пациенты с нарастающим уровнем *VEGF* даже при наличии гнойно-деструк-

тивных изменений имеют благоприятный прогноз. При имеющемся объёме деструктивных поражений и уровне эндотоксикоза организм больного формирует ограничительный барьер, эндотелий сохраняет регуляторную способность, поэтому оперативное лечение можно откладывать до появления визуализируемой секвестрации. В таких условиях удастся максимально сократить число оперативных вмешательств или секвестрированный очаг деструкции удалить локальным доступом.

Выводы

1. Уровень *VEGF* плазмы крови достоверно повышен у больных с острым панкреатитом тяжелого течения по сравнению со здоровыми людьми.

2. Снижение уровня *VEGF* плазмы крови или отсутствие его роста свидетельствуют об утяжелении ССВО и имеют неблагоприятное прогностическое значение.

3. Уровень *VEGF* плазмы крови может служить показателем эффективности лечебных мероприятий при остром панкреатите тяжелого течения.

4. Не выявлено достоверной разницы между группами больных и между исследованиями в количестве ДЭЦ.

Библиографический список

1. *Афанасьева А.Н., Одицова И.Н., Удут В.В.* Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия. *Анестезиология и реаниматология* 2007; 4: 67–71.
2. *Литвин А.А.* Современные возможности прогнозирования инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита. *Вестник Санкт-Петербургского университета* 2009; 11 (3): 127–134.
3. *Савельев В.С., Гельфанд Б.Р.* Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антибактериальная терапия. М.: Литтерра 2006; 66.
4. *Шехтер А.Б., Серов В.В.* Воспаление, адаптивная регенерация и дисрегенерация (анализ межклеточных взаимодействий). *Архив патологии* 1991; 7: 7–14.
5. *Щёктова А.П.* Состояние эндотелия при хронических диффузных заболеваниях печени. *Пермский медицинский журнал* 2009; 16 (2): 78–82.
6. *Nandy D., Mukhopadhyay D.* Grow factor mediated signaling in pancreatic patogenesis. *Cancers* 2011; 3: 841–871.

Материал поступил в редакцию 14.01.2013