

Д.М. ОВСЯНИК

## ДИАГНОСТИКА ИНФИЦИРОВАННОГО ПАНКРЕОНЕКРОЗА НА ОСНОВАНИИ ОЦЕНКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

УО «Витебский государственный медицинский университет»,  
Республика Беларусь

**Цель.** Изучить показатели дисфункции эндотелия при остром панкреатите и оценить возможности их использования для дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза.

**Материал и методы.** Проведено проспективное исследование показателей эндотелиальной дисфункции – количества циркулирующих эндотелиальных клеток и концентрации стабильных продуктов деградации монооксида азота в крови 92 пациентов с различными формами острого панкреатита. В качестве контроля использовали результаты исследования 15 условно здоровых добровольцев. Оценка чувствительности и специфичности методов прогнозирования и диагностики инфицированного панкреонекроза проводилась при помощи ROC-анализа.

**Результаты.** При отечной форме острого панкреатита наблюдалось статистически значимое увеличение количества циркулирующих эндотелиальных клеток и уровня нитратов/нитритов в крови в 1,5 раза по сравнению с показателями здоровых лиц ( $p=0,0051$ ;  $p=0,0206$ ). У пациентов с панкреонекрозом явления эндотелиальной дисфункции носили более выраженный характер, однако при стерильном его течении в процессе лечения имели тенденцию к регрессу. В случае инфицирования панкреонекроза отмечалась отрицательная динамика, характеризующаяся ростом количества циркулирующих эндотелиальных клеток в крови. Прогностическим критерием инфицирования панкреонекроза является уровень нитратов/нитритов в первую неделю госпитализации –  $>36$  мкМ/л (чувствительность – 81,8%, специфичность – 60,3%,  $AUC=0,7$ ;  $p=0,0323$ ). Диагностическим признаком инфицированности панкреонекроза является наличие в крови пациента с панкреонекрозом во второй фазе течения заболевания 39 и более циркулирующих эндотелиальных клеток в 100 мкл. плазмы (чувствительность – 84%, специфичность – 86%,  $AUC=0,834$ ;  $p<0,001$ ).

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о целесообразности исследования дисфункции эндотелия путем определения количества циркулирующих эндотелиальных клеток в крови у пациентов с острым панкреатитом как метода ранней диагностики инфицированного панкреонекроза.

*Ключевые слова:* острый панкреатит, инфицированный панкреонекроз, дисфункция эндотелия, диагностика

**Objectives.** To study the indicators of endothelial dysfunction in acute pancreatitis and assess their potential for differential diagnosis of infected and sterile pancreatic necrosis.

**Methods.** A prospective investigation of indicators of endothelial dysfunction - the number of circulating endothelial cells and concentration of stable degradation products of nitric oxide in the blood of patients ( $n=92$ ) with various forms of acute pancreatitis has been carried out. The results of a study of healthy volunteers ( $n=15$ ) were used as a control. For diagnostic test evaluation of sensitivity/specificity for forecast verification and diagnosis of infected pancreatic necrosis the Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis has been applied.

**Results.** In case of the edematous form of acute pancreatitis a statistically significant increase of circulating endothelial cells number and the level of nitrate/nitrite in the blood by 1.5-folds compared to healthy persons ( $p=0,0051$ ;  $p=0,0206$ ) have been observed. An expressive clinical manifestation of endothelial dysfunction has been occurred in pancreatic necrosis, as for its sterile course the tendency to regress have been appeared. In the infected pancreatic necrosis the negative dynamics demonstrating this disease usually was found in increase of the number of circulating endothelial cells in the blood. Within the first week of hospitalization the level of nitrate/nitrite –  $>36$  uM/L (sensitivity – 81,8%, specificity – 60,3%,  $AUC=0,7$ ;  $p=0,0323$ ) may be used in prediction of infected pancreatic necrosis. The presence of 39 and more circulating endothelial cells in 100 ul. plasma (sensitivity – 84 %, specificity – 86%,  $AUC = 0,834$ ;  $p < 0,001$ ) happen to be one of diagnostic signs of infection of pancreatic necrosis in the second phase of disease.

**Conclusions.** The received results testify to expediency of the research of endothelial dysfunction by determination of the number of circulating endothelial cells in the blood of patients with acute pancreatitis as a method should be applied for early detection of infection of pancreatic necrosis.

*Keywords:* acute pancreatitis, infected pancreatic necrosis, endothelial dysfunction, diagnostics

Novosti Khirurgii. 2014 Jul-Aug; Vol 22 (4): 428-435

The diagnosis of infected pancreatic necrosis based on an assessment of indicators of endothelial dysfunction  
D.M. Ovsianik

## Введение

Инфицированный панкреонекроз (ИП) в настоящее время рассматривается как один из самых неблагоприятных вариантов патоморфологической трансформации стерильных очагов некроза локализованных в поджелудочной железе (ПЖ) и забрюшинной клетчатке (ЗК). Количество внутрибрюшных и экстраабдоминальных осложнений при ИП по сравнению с доинфекционной фазой заболевания прогрессивно увеличивается, сопровождаясь 2-4 кратным ростом летальности, достигающей 85% [1, 2, 3].

Значимость проблемы ИП определяется не только частотой инфицирования некротических тканей у пациентов с деструктивным панкреатитом (33-70%), тяжестью течения заболевания и высокой летальностью, но и значительными трудностями своевременной его диагностики, которые возникают из-за полиморфизма развивающихся клинических синдромов [2]. Подтверждением этому является высокий процент диагностических ошибок, возникающих в 40% случаев при инфекционных осложнениях панкреонекроза [4].

Со времени внедрения в конце XX столетия в клиническую практику ряда методов диагностики ИП (компьютерная томография (КТ), тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым и КТ-контролем, определение в крови уровня С-реактивного белка, прокальцитонина и др.) дальнейшие исследования шли, главным образом, в направлении их совершенствования, за счет использования новейших технических средств и способов обработки данных (включая нейросетевое моделирование), а также поиска наилучших «комплексных» их сочетаний. Достигнутые при этом определенные успехи не привели, однако, к появлению возможности столь существенно влиять на течение острого панкреатита (ОП) и особенно развитие его инфицированных форм.

При отсутствии единого и согласованного подхода к оценке эффективности используемых традиционных методов выявления ранних признаков инфицирования панкреонекроза, сегодня придается большое значение поиску новых, альтернативных методов его диагностики [1, 2].

В последние десятилетия наблюдается повышенное внимание к проблеме изучения функционального состояния эндотелия, который участвует практически во всех процессах, определяемых как гомеостаз, гемостаз и воспаление. Располагаясь на границе между

внутрисосудистой средой и экстравазальными тканями, эндотелий является первым органом-мишенью, наиболее рано реализующим многие звенья патогенеза различных, в том числе хирургических заболеваний [5].

Рядом экспериментальных исследований доказана эффективность применения показателей эндотелиальной дисфункции (ЭД) для определения степени тяжести состояния пациентов, прогнозирования и диагностики различных патологических процессов [6, 7, 8]. Вместе с тем, вопросы оценки диагностической значимости показателей выраженности ЭД при ОП пока еще не нашли отражение в литературе, за исключением работы А.С. Семеновой с соавт. [9], где в качестве одного из трех клинико-лабораторных критериев, характеризующих течение системной воспалительной реакции при панкреатите, использовалось количество циркулирующих эндотелиальных клеток в крови.

Учитывая необходимость поиска новых методов диагностики ИП и то, что в основе патогенеза ОП лежит мощная эндотоксिनотическая агрессия [1], которая признается одной из главных причин развития ЭД [10], нам представляется важным и актуальным выявление показателей ЭД при различных формах ОП с позиции возможности применения их в качестве раннего признака инфицированности панкреонекроза.

**Цель.** Изучить показатели дисфункции эндотелия при остром панкреатите и оценить возможности их использования для дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза.

## Материал и методы

Проведено проспективное исследование выраженности эндотелиальной дисфункции 92 пациентов с острым панкреатитом, находившихся на лечении в клинике факультетской хирургии УО «Витебский государственный медицинский университет» на базе УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» в 2011-2014 гг., включенных методом случайной выборки. В качестве контроля использовали результаты исследования 15 условно здоровых добровольцев. Среди обследуемых было 60 (56%) мужчин и 47 (44%) женщин, возраст в среднем составил  $46,4 \pm 17,7$  лет ( $M \pm \sigma$ ).

При определении формы ОП пользовались классификацией Международного Симпозиума по острому панкреатиту (Атланта, 1992) [11] и материалами ее пересмотра меж-

Таблица 1

## Характеристика групп пациентов

Показатель	Группы пациентов (n=92)		
	ОФОП (n=22)	СП (n=55)	ИП (n=15)
Возраст, лет (M±σ)	41,15±13,06	49,6±18,58 p*>0,11	50,92±15,5 p*>0,05, p**>0,61
Пол, n (мужской/женский)	14/8	31/24 p*>0,61	8/7 p*>0,73, p**=1,0
Сроки лечения, койко-день (M±σ)	9,43±4,5	18,9±10,78 p*<0,001	55,2±34,02 p*<0,001, p**<0,001

Примечание: p – вероятность справедливости нулевой гипотезы; \* – при сравнении с ОФОП; \*\* – при сравнении со СП.

дународной рабочей группой на основе международного консенсуса в 2012 г. [12]. К ИП отнесены инфицированные: панкреонекроз и/или перипанкреатический некроз, острые перипанкреатические жидкостные скопления, острые некротические скопления, псевдокисты, отграниченные некрозы. Наличие и сроки инфицирования определяли по результатам микробиологического исследования перитонеального экссудата (ПЭ), мазков с деструктивно измененных тканей поджелудочной железы (МПЖ), пунктатов жидкостных образований (ПЖО), полученных под УЗ-контролем.

Среди обследованных отечная форма острого панкреатита (ОФОП) диагностирована у 22 (23,91%) пациентов, стерильный панкреонекроз (СП) – у 55 (59,79%), инфицированный панкреонекроз – у 15 (16,3%) пациентов. Указанные группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту (таблица 1).

У пациентов с деструктивным панкреатитом в динамике – на 1-е, 3-и, 5-е и т.д. сутки, а при ОФОП и условно здоровых добровольцев однократно проводилась оценка выраженности ЭД по ее показателям: количеству циркулирующих в крови эндотелиальных клеток (ЦЭК) и уровню стабильных продуктов деградации монооксида азота. Подсчет количества ЦЭК проводился по методу J. Hladovec et al. [13] и в соответствии с инструкцией по применению Министерства Здравоохранения РБ № 91-1004 от 25.06.05 [14]. Определение нитратов и нитритов в плазме крови проводили по методу Грисса в модификации И.С. Веремей с соавт. [15]. Конверсию нитратов в нитриты осуществляли цинковой пылью, обработанной аммиачным комплексом сульфата меди, которую добавляли в пробирку с исследуемой плазмой. Цитологические (ЦЭК) и биохимические (NO<sub>3</sub>/NO<sub>2</sub>) исследования выполняли на базе НИЛ УО «Витебский государственный медицинский университет».

Статистическая обработка осуществлялась при помощи программ Statistica 10 и MedCalc 13.2.2. Оценка соответствия изучаемого распределения признака закону нормального

распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Параметрические данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±σ), непараметрические – медианы и интерквартильного размаха (Me [25%; 75%]). Достоверность различий между группами определяли с использованием t-критерия Стьюдента, непараметрических критериев Манна-Уитни, Краскала-Уоллиса для количественных признаков и двухстороннего варианта точного критерия Фишера для качественных. Для оценки взаимосвязи признаков применялся метод непараметрического корреляционного анализа по Спирмену. Статистически значимыми различия считались при p≤0,05.

Оценка чувствительности и специфичности изучаемых методов (исследование количества ЦЭК и уровня NO<sub>3</sub>/NO<sub>2</sub> в крови для прогнозирования и диагностики ИП) проводилась при помощи ROC-анализа (Receiver-Operator characteristic Curve). При AUC (Area Under Curve – площадь под ROC-кривой) равной 0,9-1,0 качество метода признавалось отличным, 0,8-0,9 – очень хорошим, 0,7-0,8 – хорошим, 0,6-0,7 – средним, 0,5-0,6 – неудовлетворительным [16].

## Результаты

Инфицирование тканей ПЖ и ЗК было обнаружено у 15 (21,4%) пациентов с панкреонекрозом в среднем на 15 [5; 23,75] сутки с момента госпитализации. Микрофлора, выявленная при посевах ПЭ, МПЖ, ПЖО была представлена *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Candida*. Причем, ассоциации микроорганизмов (два и более видов) были обнаружены в 53,3% случаев. Летальность при СП составила – 9,1%, ИП – 46,7%.

При сравнении показателей ЭД установлены достоверные различия между количеством ЦЭК в группе условно здоровых добро-

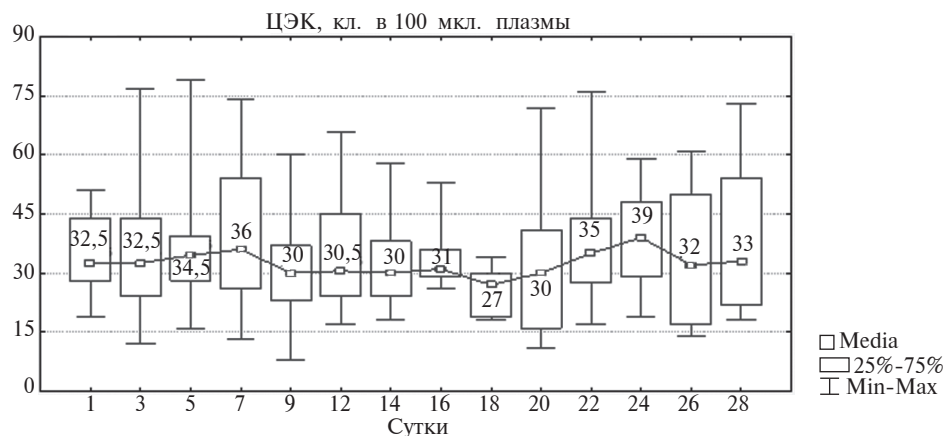


Рис. 1. Динамика количества ЦЭК в крови пациентов с панкреонекрозом (по результатам наблюдения в течение первых 4 недель госпитализации)

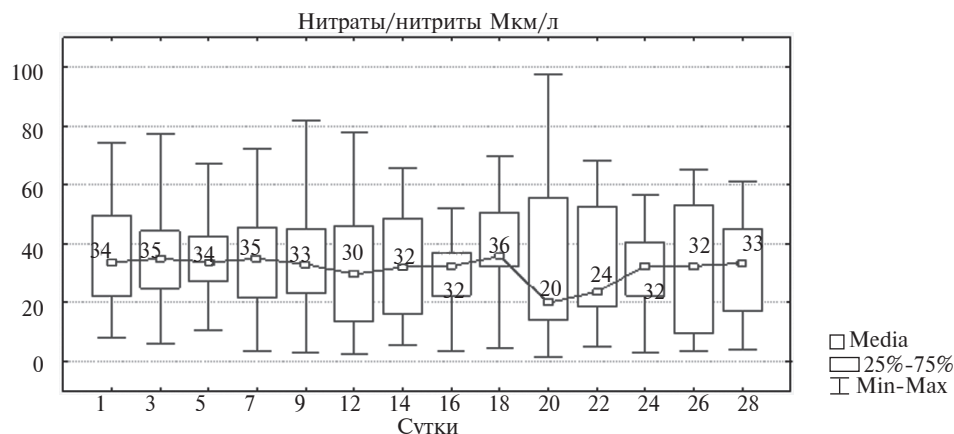
вольцев – 16 [13; 27] кл. в 100 мкл плазмы и у пациентов с ОФОП – 26 [21; 33] кл. в 100 мкл плазмы ( $p=0,0051$ ). Содержание нитратов/нитритов в крови в приведенных группах также статистически значимо различалось, составив 23,37 [18,69; 27,13] мкМ/л и 34,63 [29; 44] мкМ/л соответственно ( $p=0,0206$ ).

У пациентов с деструктивным панкреатитом наблюдалась волнообразная динамика количества ЦЭК и уровня нитратов/нитритов в крови (рис. 1, 2), при этом выявлено наличие достоверной умеренной корреляции между указанными показателями ( $r=0,3$ ,  $p<0,001$ ). Подъем уровня ЦЭК и  $NO_3/NO_2$  отмечался на 7, 16 и 24 сутки с момента госпитализации. Среднее значение количества ЦЭК у пациентов с панкреонекрозом в течение первой недели лечения составило 35 [27; 47] кл. в 100 мкл. плазмы, что статистически значимо отличалось в сравнении с ОФОП ( $p=0,0092$ ). Уровень нитратов/нитритов в крови в этот же период составил 34,94 [25,4; 45,28] мкМ/л и в сравнении с ОФОП не различался ( $p=0,8713$ ).

В ходе исследования установлены достоверные различия показателей эндотелиальной дисфункции у пациентов со стерильным и инфицированным панкреонекрозом. Так, содержание стабильных продуктов деградации монооксида азота в крови пациентов в течение 5-7 суток госпитализации составило при СП – 33,37 [24,94; 42,44] мкМ/л, ИП – 43,06 [37,44; 52,87] мкМ/л ( $p=0,0464$ ). На основании ROC-анализа выявлено, что при определении в данный период в крови пациентов с деструктивным панкреатитом уровня  $NO_3/NO_2 > 36$  мкМ/л можно прогнозировать развитие ИП (чувствительность метода – 81,8%, специфичность – 60,3%, площадь под ROC-кривой  $0,7 \pm 0,089$  ( $AUC \pm SE$ ),  $DI_{95\%} = 0,568-0,796$ , ( $p=0,0323$ ). В сроки более одной недели различия в уровне нитратов/нитритов имели недостоверный характер (рис. 3).

Статистически значимые отличия количества ЦЭК в крови пациентов со СП и ИП отмечались на 3-4 неделях госпитализации (рис. 4). Среднее значение количества ЦЭК в этот период при ИП составило 41 [30; 50] кл. в 100

Рис. 2. Динамика содержания нитратов/нитритов в крови пациентов с панкреонекрозом (по результатам наблюдения в течение первых 4 недель госпитализации)



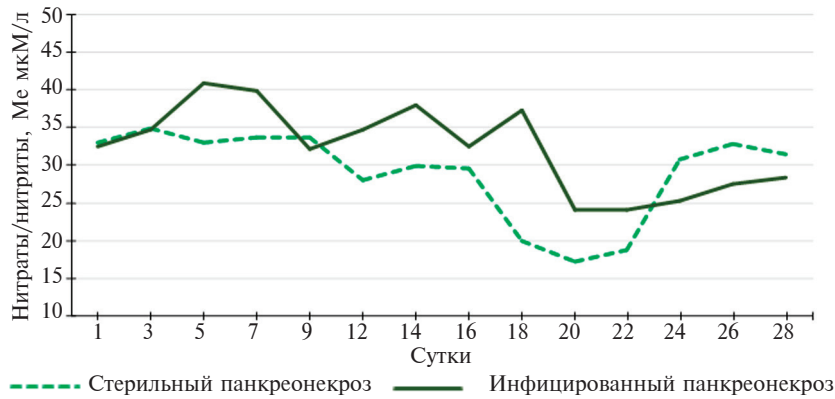


Рис. 3. Динамика содержания нитратов/нитритов в крови пациентов со стерильным и инфицированным панкреонекрозом (по результатам наблюдения в течение первых 4 недель госпитализации)

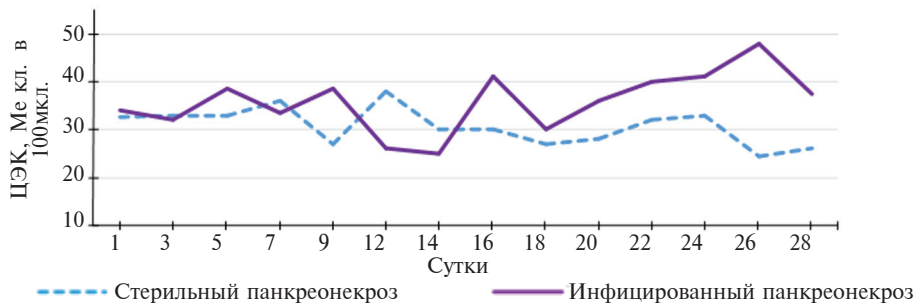


Рис. 4. Динамика количества ЦЭК в крови пациентов со стерильным и инфицированным панкреонекрозом (по результатам наблюдения в течение первых 4 недель госпитализации)

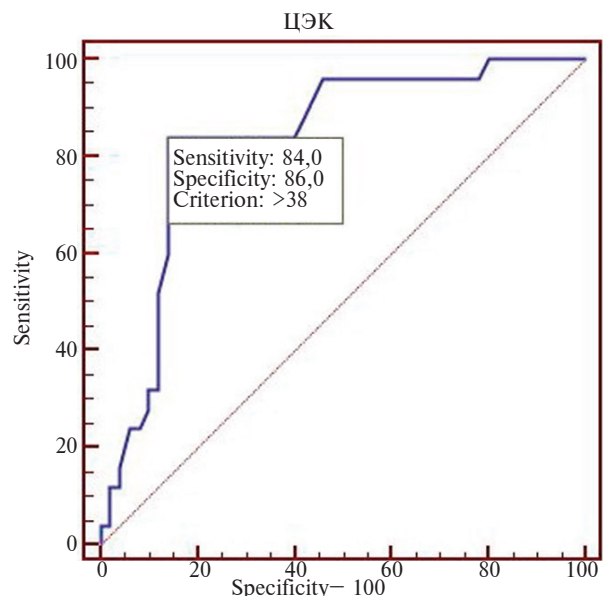
мкл плазмы, что в 1,4 раза превышало аналогичный показатель пациентов со СП – 29 [22,75; 36,75] кл. в 100 мкл плазмы ( $p=0,0292$ ).

В день микробиологического подтверждения наличия инфицирования у пациентов с ИП количество ЦЭК составило 41 [37; 58] кл. в 100 мкл. плазмы. Заметим, что данное значение числа ЦЭК, а также его более высокие показатели фиксировались в отдельных случаях и при стерильном панкреонекрозе (главным образом в первую фазу течения заболевания). С целью оценки значимости определения количества ЦЭК в крови пациентов с деструктивным панкреатитом как метода диагностики ИП нами проведен ROC-анализ с учетом различных сроков госпитализации пациентов (таблица 2). Для характеристики стерильности панкреонекроза использовали данные пациентов со СП и с ИП до выявления инфицирования, инфицированности панкреонекроза – показатели при ИП в период высеваания микроорганизмов.

Как видно из таблицы, при определении в крови пациентов с деструктивным панкреатитом 39 и более циркулирующих эндотелиальных клеток в 100 мкл плазмы можно диагностировать инфицирование панкреонекроза. Наиболее высокие значения чувствительности и специфичности метода были зарегистриро-

ваны при определении количества ЦЭК с 14-х суток госпитализации (чувствительность – 84%, специфичность – 86%). Значение площади под ROC-кривой составило  $0,834 \pm 0,05$  ( $AUC \pm SE$ ),  $DI_{95\%} = 0,73-0,91$ , ( $p < 0,001$ ) (рис. 5). При этом в сроки более двух недель с момента госпитализации инфицирование было

Рис. 5. ROC-кривая метода диагностики ИП, основанного на определении количества ЦЭК в крови (с 14 суток госпитализации)



**Сравнительная характеристика диагностической значимости определения количества ЦЭК в крови пациентов с панкреонекрозом для выявления его инфицирования в зависимости от сроков госпитализации**

Сутки	1	3	5	7	9	12	14	16	18
Критерий, кол-во ЦЭК*	>38	>38	>38	>38	>38	>38	>38	>38	>38
Чувствительность, %	75,8	75,8	78,1	77,4	79,3	81,5	84,0	86,4	85,7
Специфичность, %	73,1	74,1	76,1	76,4	84,0	81,4	86,0	86,5	84,4
AUC**	0,71	0,71	0,748	0,742	0,803	0,786	0,834	0,857	0,845
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: \* – кл. в 100 мкл. плазмы; \*\* – значение площади под ROC-кривой.

обнаружено у 71,4% пациентов с ИП, что согласуется с литературными данными, по которым, манифестация проявлений инфекционных осложнений панкреонекроза приходится на третью неделю заболевания, сопровождаемая развитием второй волны системной воспалительной реакции [1].

В ходе исследования выявлено, что у пациентов с благоприятным исходом, количество ЦЭК в первую неделю госпитализации составило при СП – 35 [38; 48] кл., при ИП – 33 [23; 36] кл в 100 мкл плазмы, в то время как у пациентов с неблагоприятным исходом, количество ЦЭК в этот же период составило при СП – 43 [29,5; 60,5] кл., а при ИП – 38,5 [31; 64] кл. в 100 мкл плазмы, однако данные различия имели недостоверный характер ( $p>0,05$ ).

### Обсуждение

В качестве одного из путей улучшения результатов диагностики ИП наше внимание было обращено на изучение эндотелиальной дисфункции, которая, по признанию В.С. Савельева, является одним из универсальных механизмов патогенеза многих, в том числе хирургических заболеваний [5]. Среди маркеров ЭД рассматривались такие показатели, как уровень нитратов/нитритов и количество ЦЭК в крови, специфичность которых отмечается в литературе как «высокая» и «очень высокая» [10].

Как показали результаты исследования, повреждение сосудистого эндотелия происходит уже при легкой форме панкреатита. Это подтверждается ростом количества ЦЭК и уровня  $\text{NO}_3/\text{NO}_2$  в крови 90,9% пациентов с ОФОП в 1,5 раза по сравнению с показателями здоровых лиц ( $p=0,0051$ ;  $p=0,0206$ ). При деструктивном панкреатите явления ЭД носили более выраженный характер. Количество ЦЭК в крови пациентов с панкреонекрозом в первую неделю госпитализации превышало показатели при ОФОП в 1,3 раза ( $p=0,0092$ ), в тоже время в отношении концентрации  $\text{NO}_3/\text{NO}_2$  статистически значимых различий

обнаружено не было. Следовательно, выраженность эндотелиальной дисфункции отражает характер деструктивных изменений в ПЖ и ЗК и степень тяжести состояния пациентов, что позволяет считать ЭД одним из значимых компонентов патогенеза ОП.

Наблюдаемая в первую неделю госпитализации у пациентов с панкреонекрозом выраженная реакция со стороны эндотелия в виде его повышенной десквамации и избыточной продукции монооксида азота может быть расценена как результат острой и массивной панкреатогенной эндотоксемии, характерной для первой фазы течения ОП. Это соответствует ряду исследований, где эндотоксиновая агрессия рассматривается как одна из наиболее важных причин эндотелиальной дисфункции [5, 10].

Наличие регресса количества ЦЭК и уровня  $\text{NO}_3/\text{NO}_2$  в крови на второй неделе лечения отражало общее улучшение состояния пациентов, так как проявления интоксикации уходили на второй план вследствие уменьшения всасывания продуктов распада из зон деструкции из-за их отграничения инфильтративно-воспалительным валом [1]. Ведущим патофизиологическим механизмом повторного роста показателей ЭД в сроки более двух недель можно считать продукцию аналогичных первой фазе развития ОП воспалительных субстанций, но уже под действием токсинов бактериальной природы, поступающих из инфицированных зон некроза ПЖ и ЗК. Таким образом, динамика выраженности ЭД у пациентов с панкреонекрозом в процессе лечения носит волнообразный характер и отражает фазовое течение ОП, что согласуется с данными литературы [9].

Выявление нами статистически значимых различий в уровне оксида азота и количества ЦЭК в крови пациентов со СП и ИП позволило провести оценку возможности применения указанных показателей ЭД в прогнозировании и диагностике инфицирования панкреонекроза. На основании ROC-анализа установлено, что определение концентрации

стабильных продуктов деградации монооксида азота в крови пациентов с панкреонекрозом в первую неделю лечения может использоваться как метод прогнозирования ИП. Критерием прогноза инфицирования принята величина уровня  $\text{NO}_3/\text{NO}_2$  —  $>36$  мкМ/л. Значение площади под характеристической кривой — 0,7 ( $p=0,0323$ ) свидетельствует о «хорошем» качестве метода ( $\text{AUC}=0,7-0,8$ ), однако, учитывая невысокие цифры специфичности — 60,3%, определение нитратов/нитритов для оценки риска развития ИП целесообразно в комплексе со стандартными клинико-лабораторными показателями.

Результаты ROC-анализа показали, что наличие в крови пациента с панкреонекрозом 39 и более циркулирующих эндотелиальных клеток в 100 мкл плазмы является достоверным критерием инфицированности панкреонекроза. Заметим, применение данного показателя для диагностики ИП возможно с момента госпитализации пациента (таблица 2). Однако нельзя не отметить, что вышеуказанное значение количества ЦЭК фиксировалось нами в отдельных случаях и при стерильном панкреонекрозе, главным образом в первую неделю госпитализации, что определяло наличие ложноположительных результатов, влияя тем самым на цифры чувствительности и специфичности метода. В этой связи, считаем, что использование подсчета количества ЦЭК для диагностики ИП наиболее оптимально во вторую фазу заболевания (с 9-14 суток с момента госпитализации), когда происходит манифестация инфекционных осложнений ОП [1]. Это подтверждается высокими цифрами чувствительности и специфичности (84% и 86% соответственно), а также значением площади под ROC-кривой — 0,834 ( $p<0,001$ ), что свидетельствует об «очень хорошем» качестве диагностического метода ( $\text{AUC}=0,8-0,9$ ). Имеются сведения, что изменение количества циркулирующих эндотелиальных клеток как проявление эндотелиальной дисфункции происходит практически с первых часов острой эндотоксиновой агрессии [10], носящей во второй фазе ОП бактериоассоциированную природу. Поэтому, в нашем случае рассчитанное значение ЦЭК можно считать ранним признаком инфицирования панкреонекроза.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о целесообразности исследования дисфункции эндотелия путем определения количества ЦЭК в крови у пациентов с ОП как метода ранней диагностики инфицированного панкреонекроза. Предложенный способ (получена приоритетная справка

по заявке на выдачу патента на изобретение № а 20130193) может применяться в динамике, не требует больших затрат времени (определение количества ЦЭК занимает около 30 мин, что дает возможность проведения экстренных исследований), материалов и оборудования, прост, доступен для использования в клинических лабораториях.

## Выводы

1. Генерализованное повреждение и дисфункция эндотелия, проявляющиеся в виде повышенной его десквамации и избыточной продукции монооксида азота, является одним из компонентов патогенеза острого панкреатита. Это объясняется обнаружением признаков ЭД практически у всех пациентов (90,9%) даже при легкой форме ОП.

2. Динамика показателей выраженности ЭД — количества ЦЭК и уровня нитратов/нитритов в крови при панкреонекрозе отражает фазовый характер течения заболевания и степень тяжести состояния пациентов.

3. Инфицирование зон некроза поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки при остром панкреатите обуславливает прогрессирование эндотелиальной дисфункции, что подтверждается значительным увеличением количества ЦЭК в крови (в 1,4 раза,  $p=0,0292$ ) по сравнению с доинфекционной фазой заболевания.

4. Наличие в крови пациента с панкреонекрозом во второй фазе течения заболевания 39 и более циркулирующих эндотелиальных клеток в 100 мкл плазмы является признаком инфицированности панкреонекроза (чувствительность метода — 84%, специфичность — 86%). Полученные данные подтверждают возможность и целесообразность использования показателя эндотелиальной дисфункции — количества ЦЭК в крови для диагностики ИП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение острого панкреатита / А. С. Ермолов [и др.]. — М. : Видар-М., 2013. — 384 с.
2. Литвин А. А. Инфицированный панкреонекроз / А. А. Литвин. — М. : Интеграция, 2011. — 240 с.
3. Инфицированный панкреонекроз / В. С. Савельев [и др.] // Инфекции в хирургии. — 2003. — № 2. — С. 34–39.
4. Forsmark C. E. Pancreatitis and its complications / C. E. Forsmark. — New Jersey : Humana Press Inc., 2005. — 349 p.
5. Петухов В. А. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса (по материалам научного симпозиума) / В. А. Петухов // Хирургия. Consilium medicum. — 2008. — № 1. — С. 3–11.
6. Структурные и функциональные изменения

эндотелия при экспериментальном венозном тромбозе / С. А. Сушков [и др.] // Клінічна флебологія. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 126–35.

7. Колбасова Е. А. Исследование циркулирующих эндотелиальных клеток у пациенток с хирургической и естественной менопаузой / Е. А. Колбасова, Н. И. Киселева, Л. В. Тихонова // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2013. – № 1. – С. 8–13.

8. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-синдроме и дисметаболических последствиях перитонита / В. С. Савельев [и др.] // *Русс. мед. журн.* – 2009. – № 14. – С. 881–90.

9. Семенова А. С. Возможности улучшения результатов лечения пациентов с абдоминальным сепсисом на основе патогенетических принципов / А. С. Семенова, В. В. Моррисон, В. Н. Долишний // *Фундам. исследования*. – 2008. – № 7. – С. 23–25.

10. Савельев В. С. Перитонит и эндотоксиновая агрессия / В. С. Савельев, В. А. Петухов. – М., 2012. – 326 с.

11. Bradley E. L. III. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Sep 11–13, 1992 / E. L. Bradley III // *Arch Surg.* – 1993. – Vol. 128, N 5. – P. 586–90.

12. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P. A. Banks [et al.] // *Gut.* – 2013 Jan. – Vol. 62, N 1. – P. 102–11.

13. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sing

of vessels wall lesions / J. Hladovec // *Physiol Bohemoslov.* – 1978. – Vol. 27, N 2. – P. 140–44.

14. Определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток в плазме крови : инструкция по применению / С. Н. Занько [и др.] ; Витеб. гос. мед. ун-т. – № 91-1004 ; утв. 21.06.2005 // *Соврем. методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний*. – Минск, 2005. – Вып. 6. – Т. 2. – С. 63–65.

15. Фотометрический метод определения нитратов и нитритов в биологических жидкостях : инструкция по применению / И. С. Веремей [и др.] ; Витеб. гос. мед. ун-т. – № 91-0008 ; утв. 19.03.2001 // *Соврем. методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний*. – Минск, 2003. – Вып. 3. – Т. 2. – С. 5–12.

16. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины : пер. с англ. / Т. Гринхальх. – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2006. – 240 с.

#### Адрес для корреспонденции

210023, Республика Беларусь,  
г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27,  
УО «Витебский государственный  
медицинский университет»,  
кафедра факультетской хирургии,  
тел. раб.: +375 212 24-10-55,  
e-mail: ovsyanik.dmitriy@yandex.ru,  
Овсяник Дмитрий Мечиславович

#### Сведения об авторах

Овсяник Д.М., аспирант кафедры факультетской хирургии УО «Витебский государственный меди-

цинский университет».

*Поступила 19.05.2014 г.*