

СОВРЕМЕННЫЙ МАРКЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Н.А. Кирьянов¹, С.Н. Стяжкина², А.Ю. Михайлов³, Р.Р. Латыпов⁴, В.А. Бряндин⁴, И.А. Беляев⁴

¹Кафедра патологической анатомии, Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Российская Федерация

²Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Российская Федерация

³Кафедра общей хирургии, Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Российская Федерация

⁴Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Российская Федерация

Ключевые слова: панкреатит, эндотелиальная дисфункция, маркер, эндотелиоциты, тромбоз, некроз.

Аннотация. Основной причиной гибели пациентов с диагнозом «острый панкреатит» является полиорганная недостаточность (ПОН) в различных ее проявлениях. Одним из центральных звеньев в развитии ПОЛ является эндотелиальная дисфункция (ЭД) [1].

Причинами ЭД являются окислительный стресс, воспаление и сдвиговый стресс (shear stress), которые снижают биодоступность оксида азота, роль которого заключается в поддержании тонуса интимы кровеносных сосудов и сохранении равновесия между прокоагуляционными и антикоагуляционными факторами крови. Эндотелиальная дисфункция значительно и напрямую связана с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний, и риск сердечно-сосудистых заболеваний возрастает по мере ухудшения ЭД [2].

Эндотелиальная дисфункция предшествует развитию клинических проявлений заболеваний, поэтому перспективным представляется исследование состояния эндотелия на ранних стадиях развития заболеваний, что имеет большое диагностическое и прогностическое значение [3].

Острый панкреатит, как заболевание, вызывающее ЭД, является одним из наиболее показательных, поскольку процессы деструкции поджелудочной железы сопровождаются высвобождением достаточно агрессивных ферментов. Выявлено, что количество циркулирующих эндотелиальных клеток в крови у пациентов с данными диагнозами (острый панкреатит и панкреонекроз) было более чем в два раза выше, чем в контрольной группе [4].

Актуальность. Проблема острого панкреатита широко изучается в современном мире [1–4]. Однако, несмотря на разнообразие методов, диагностика больных с острым панкреатитом является одной из сложных и окончательно не решенных проблем хирургии. В последние годы существенное развитие получило научное направление, связанное с изучением функционального состояния эндотелия при различных заболеваниях [4–6]. Соответственно, сосудистые изменения и эндотелиальная дисфункция в контексте острой панкреатической патологии представляет собой актуальную научную проблему.

Наша гипотеза заключается в том, что повышение уровня циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови может являться информативным маркером эндотелиальной дисфункции в диагностике острого панкреатита, а снижение того же уровня циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови на фоне лечебных мероприятий может являться эффективным маркером наглядности лечения пациента при остром панкреатите.

Цель исследования. Изучение сосудистых изменений при остром панкреатите, а также показателей дисфункции эндотелия путём определения количества циркулирующих эндотелиоцитов в периферической крови с дальнейшей возможностью использования данного метода как для диагностики самого заболевания «острый панкреатит», так и для мониторинга эффективности проведения лечебных мероприятий у больных острым панкреатитом.

Материалы и методы. Комитет по этике учреждения, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», одобряет и гарантирует соответствие последних Хельсинкской декларации 1975 г..

Проведено проспективное исследование показателей эндотелиальной дисфункции. Материалом для работы послужила плазма, полученная методом центрифугирования на 1500 оборотов в минуту в течение 15 минут. Впоследствии плазма была окрашена метиленовым синим в физиологическом растворе. В качестве контроля исследовались образцы периферической крови здоровых добровольцев, которые не имели признаков для постановки диагноза «острый панкреатит». Изучение проводилось при помощи наиболее распространенного метода опре-

деления общего числа клеток в 1 мл суспензии – подсчет эндотелиоцитов под микроскопом с использованием счетной камеры Горяева.

Методом микроскопии при увеличении ($\times 400$) были изучены полученные в ходе биопсии и аутопсии биоматериалы, окрашенные гематоксилином-эозином. Биоматериалы представлены срезами сосудистого русла.

Результаты. В ходе исследования периферической крови было выявлено, что у пациентов с острым панкреатитом наблюдается увеличение количества циркулирующих эндотелиоцитов по сравнению с контрольной группой. В периферической крови пациентов было выявлено 1111–6111 (контрольная группа: 0–5 эндотелиальных клеток) эндотелиальных клеток на 1 мл плазмы, эти данные не входят в рамки референсных значений [8–10]. Полученные результаты анализа крови свидетельствуют о том, что пациенты имеют II–IV степени эндотелиальной дисфункции, а также критическую эндотелиальную дисфункцию с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений [11].

В ходе исследования на микрофотографиях срезов были выявлены сосудистые изменения: набухание клеток эндотелия, дистрофические явления; патологические изменения эндотелиоцитов; некроз стенки сосудов, её бесструктурная организация; в просвете сосудов обнаруживаются фибриновые тромбы; обнаруживаются скопления нейтрофилов (их маргинация) и макрофагов (рис. 1–5).

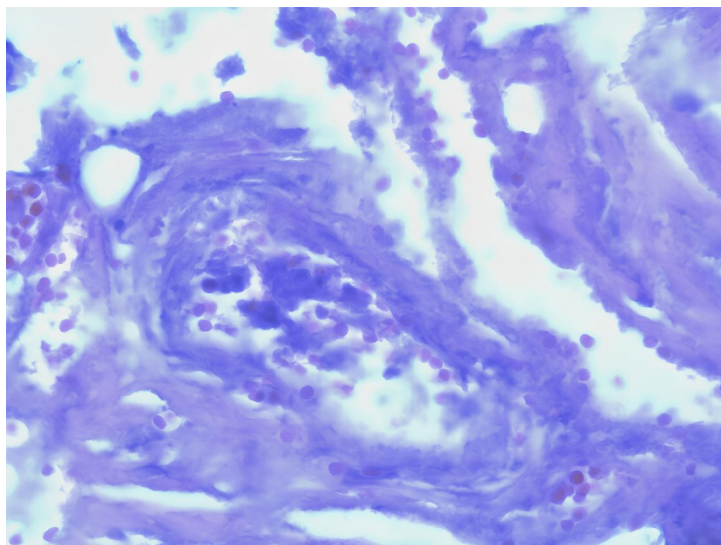


Рис. 1. Некроз стенки сосуда, её бесструктурная организация (увеличение $\times 400$, окраска гематоксилином и эозином)

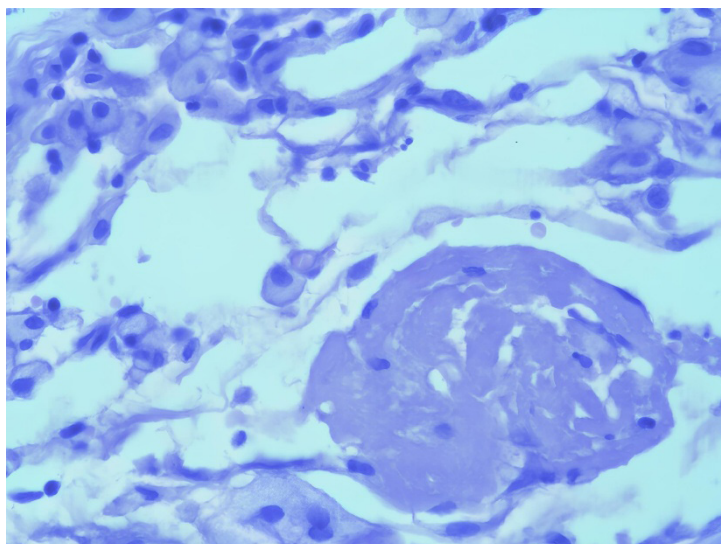


Рис. 2. Фибриновый тромб в просвете сосуда. Скопление нейтрофилов и макрофагов (увеличение $\times 400$, гематоксилином и эозином)

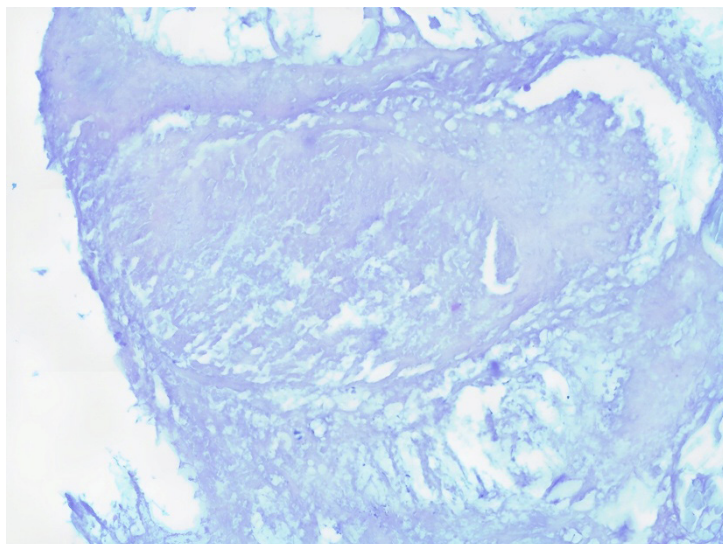


Рис. 3. Тромбоз (увеличение $\times 400$, окраска гематоксилином и эозином)

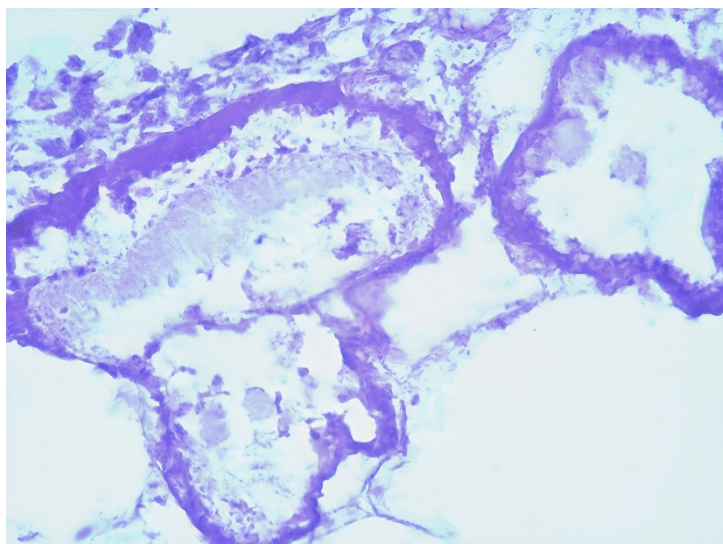


Рис. 4. Некроз стенки сосуда (увеличение $\times 400$, окраска гематоксилином и эозином)

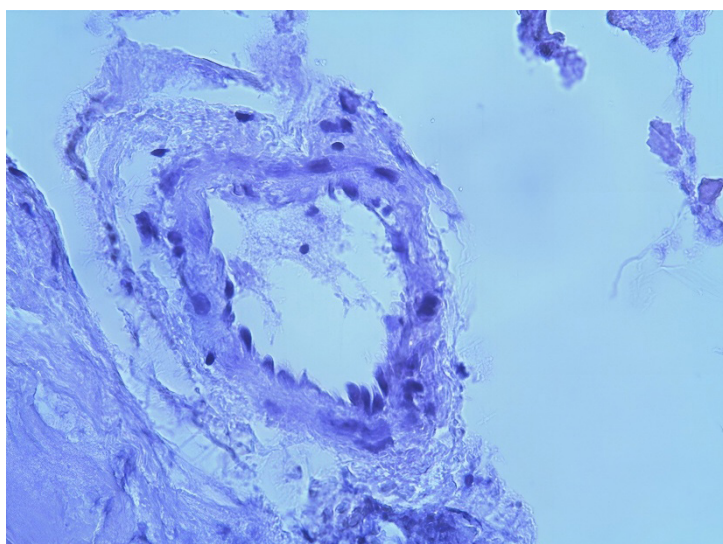


Рис. 5. Повреждение эндотелия (увеличение $\times 400$, окраска гематоксилином и эозином)

После проведения комплексного лечения на момент выписки больных с острым панкреатитом из стационара были проведены повторные лабораторные исследования. При изучении анализов выявлено снижение уровня циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови пациентов. Выявлено 452–832 эндотелиальных клеток на 1 мл плазмы. Показатели стали в 2,45–7,34 раза ниже по сравнению с анализами перед проведением комплексного лечения. Данные значения показывают, что после лечения пациенты имеют I–II степени эндотелиальной дисфункции, и свидетельствует об улучшении состояния пациентов [11].

Обсуждение. В результате комплексного лечения значительно уменьшилась степень эндотелиальной дисфункции, по сравнению с полученными показателями перед проведением комплексного лечения в стационаре. Вышесказанное говорит о перспективности применения данного метода в клинической практике как для диагностики самого заболевания и его степени тяжести, так и для мониторинга эффективности проведения лечебных мероприятий у больных с острым панкреатитом [12–13]. Соответственно, наша гипотеза оказалась верна, что повышение уровня циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови может являться информативным маркером эндотелиальной дисфункции в диагностике острого панкреатита, а снижение того же уровня циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови на фоне лечебных мероприятий может являться эффективным маркером наглядности лечения пациента при остром панкреатите [14–15].

Заключение. В ходе исследования было показано, что острый панкреатит оказывает огромное негативное влияние на сосудистые изменения, вызывая некроз, воспаление стенок сосудов и их тромбоз, и впоследствии могут возникать постоянные кровотечения, а также может развиваться полиорганная недостаточность. Также было показано, что показатель дисфункции эндотелия путём определения количества циркулирующих эндотелиоцитов в периферической крови является прогностическим для дальнейшего использования данного метода как для диагностики самого заболевания «острый панкреатит», так и для мониторинга эффективности проведения лечебных мероприятий у больных острым панкреатитом [12–14].

Литература/References

1. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал, 2015 г., том 96, № 4. – С. 659–665. DOI: 10.17750/KMJ2015-659
1. Mel'nikova Yu.S., Makarova T.P. Endotelial'naya disfunktsiya kak tsentral'noe zveno patogeneza khronicheskikh bolezney // Kazanskiy meditsinskiy zhurnal, 2015 g., tom 96, № 4: p. 659–665. DOI: 10.17750/KMJ2015-659
2. Poredos P, Poredos AV, Gregoric I. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications. *Angiology*. 2021 Aug; 72(7):604–615. doi: 10.1177/0003319720987752. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33504167.
3. Урьяев О.М., Никитина И.Н., Павлюченкова Т.А. Эндотелиальная дисфункция как важное звено патогенеза хронических болезней // Земский Врач. Альманах-2020. – С. 5–8.
3. Uryas'ev O.M., Nikitina I.N., Pavlyuchenkova T.A. Endotelial'naya disfunktsiya kak vazhnoe zveno patogeneza khronicheskikh bolezney // Zhurnal «Zemskiy Vrach». Al'manakh-2020. – pp. 5–8.
4. Стяжкина С.Н., Протопопов В.А., Даровских А.А., Акимов А.А. Эндотелиальная дисфункция при остром панкреатите // Проблемы науки, 2017.
4. Styazhkina S.N., Protoporov V.A., Darovskikh A.A., Akimov A.A. Endotelial'naya disfunktsiya pri ostrom pankreatite // Problemy nauki, 2017.
5. Гусев В.Ю., Иванова Т.А., Кузнецов А.П. Современные подходы к диагностике и лечению острого панкреатита // Российский медицинский журнал, 2018. № 3. – С. 45–50.
5. Gusev V.Yu., Ivanova T.A., Kuznetsov A.P. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu ostrogo pankreatita // Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal, 2018. № 3. – pp. 45–50.
6. Иванов А.С., Петрова М.В., Смирнов Д.В. Современные подходы к диагностике и терапии острого панкреатита // Вестник хирургии и терапии, 2019. № 4. – С. 22–29.
6. Ivanov A.S., Petrova M.V., Smirnov D.V. Sovremennye podkhody k diagnostike i terapii ostrogo pankreatita // Vestnik khirurgii i terapii, 2019. № 4. – pp. 22–29.
7. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, van Santvoort HC, Besselink MG. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2020 Sep 5;396(10252):726–734. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6.
8. Gao L, Zhang H, Yu H, et al. Circulating Endothelial Cells as Biomarkers in Vascular Diseases: Advances and Perspectives. / *Frontiers in Physiology*. – 2018. – Vol. 9. – Article 1464. – pp. 1–10.
9. Li Y., Wu H., Zhang X., et al. Advanced Technologies for Rare Cell Detection and Analysis in Circulating Blood. / *Frontiers in Oncology*. – 2019. – Vol. 9, Article 1116. – pp. 1–12.
10. Grau J. K., Stokes C. C., Glesby M. J., et al. Circulating Endothelial Cells as Biomarkers of Endothelial Injury and Repair in Cardiovascular Disease / *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2019. – Vol. 6, Article 113. – pp. 1–12.

11. Берсенёва О.А., Агеева Е.С. Оценка количества циркулирующих эндотелиоцитов периферической крови при метаболическом синдроме населения хакасия // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, Vol 10, №4, 2018. С. 178–188.

Berseneva O.A., Ageeva E.S. Otsenka kolichestva tsirkuliruyushchikh endotelitsitov perifericheskoy krovi pri metabolicheskom sindrome naseleniya khakasiya // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, Vol 10, №4, 2018. pp. 178–188.

12. Asim Riaz, H.M.; Islam, Z.; Rasheed, L.; Sarfraz, Z.; Sarfraz, A.; Robles-Velasco, K.; Sarfraz, M.; Cherrez-Ojeda, I. The Evaluation of Inflammatory Biomarkers in Predicting Progression of Acute Pancreatitis to Pancreatic Necrosis: A Diagnostic Test Accuracy Review. *Healthcare* 2023, 11, 27.

13. Zhang Y., Wang L., Li X. Circulating Endothelial Cells as Biomarkers for Endothelial Dysfunction in Inflammatory Diseases // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2018; 32(2): e22277.

14. Иванов В.С., Петрова А.Б., Смирнова Е.Д. Роль циркулирующих эндотелиальных клеток в диагностике сосудистых осложнений при воспалительных заболеваниях // *Вестник клинической лабораторной диагностики*. 2019; 45(4): 215-220.

Ivanov V.S., Petrova A.B., Smirnova E.D. Rol' tsirkuliruyushchikh endotelial'nykh kletok v diagnostike sosudistykh oslozhneniy pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh // *Vestnik klinicheskoy laboratornoy diagnostiki*. 2019; 45(4): 215-220.

15. Kim S.H., Lee J.H., Park S.H. Endothelial Dysfunction in Acute Pancreatitis: The Potential of Circulating Endothelial Cells as Biomarkers // *Korean Journal of Gastroenterology*. 2020; 76(2): 89-95.