## ПЛАЗМЕННЫЙ НЕРАСЩЕПЛЕННЫЙ НАТИВНЫЙ ФИБРОНЕКТИН В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Халимов Э.В.<sup>1</sup>, Михайлов А.Ю.<sup>1</sup>, Тихомирова Г.И.<sup>1</sup>, Майбуров В.В.<sup>1</sup>

 $^{1}$ ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», Ижевск, e-mail:ob.hirurgiy21@mail.ru

Ранняя диагностика инфицированного панкреонекроза представляет значительные трудности. Актуальным остается поиск эффективных маркеров панкреатогенной инфекции. Изучение эволюции панкреонекроза к инфицированной форме требует улучшения дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного характера некротического процесса. Остаются вопросы в выборе методов и сроков оперативного лечения. Исследован уровень плазменного нерасщепленного нативного фибронектина (ПННФ) в динамике у 23 пациентов с острым панкреатитом. Основная группа разделена на 2 подгруппы: пациенты с острым отечным панкреатитом (12) и пациенты с дальнейшей трансформацией процесса в инфицированный панкреонекроз (11). Для анализа динамики ПННФ основной группы была сформирована группа сравнения (35), представленная пациентами с трофическими язвами нижних конечностей без явлений эндотоксикоза. Установлено, что пациентам с острым некротическим панкреатитом в 1-ю фазу и отечным панкреатитом свойственно снижение уровня ПННФ. При улучшении состояния больных, стабилизации клинико-лабораторных показателей возрастает содержание ПННФ. Снижение ПННФ отражает развитие эндотоксикоза и прогрессирование деструктивных процессов в 1-й фазе некротического панкреатита и соответствует 2-й фазе. Уровень ПННФ может являться надежным и доступным диагностическим маркером степени тяжести острого панкреатита.

Ключевые слова: плазменный нерасщепленный нативный фибронектин, острый панкреатит, некротический панкреонекроз, лабораторная диагностика

## PLASMA UNSPLIT NATIVE FIBRONECTIN IN SEVERITY SCORE OF ACUTE PANCREATITIS

Khalimov E.V.<sup>1</sup>, MIkhailov A.Y.<sup>1</sup>, Tikhomirova G.I.<sup>1</sup>, Maiburov V.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, e-mail: Ob.hirurgiy21@mail.ru

Early detection of infected pancreatic necrosis causes considerable complexity. The search of effective markers for a pancreatogenic infection is currently of crucial importance. The analysis of pancreatic necrosis evolution towards its infected form requires improvements of differential diagnostics in sterile and infected necrotic process. The issues of the selection of methods and periods of surgical treatment are still discussed. The research aimed to identify the level of plasma unsplit native fibronectin (PUNF) and involved 23 patients with acute pancreatitis. The treatment group was split into two subgroups: patients with acute oedematous pancreatitis (12) and patients with further transformation to infected pancreatic necrosis (11). To analyze the dynamics of the PUNF in the active treatment group, there was established the experimental group (35) that involved patients with trophic ulcer of lower limbs free from endotoxemia. It is stated that patients with the first stage acute necrotic pancreatitis and oedematous pancreatitis showed the decrease of PUNF level. Conversely, with amelioration of signs and stabilization of clinical and laboratory scores, the level of PUNF increases. Decrease of PUNF reflects the progression of endotoxemia and the development of destructive processes in the first stage of necrotic pancreatitis and corresponds to the second stage. The level of PUNF can be a reliable and accessible diagnostic marker of acute pancreatitis severity.

Keywords: Plasma unsplit native fibronectin, acute pancreatitis, necrotic pancreaticnecrosis, laboratory diagnostics

Проблема лечения острого панкреатита (ОП) определяется трудностями диагностики, тяжестью течения заболевания, развитием тяжелых осложнений, высокой летальностью. В частоте острых хирургических заболеваний ОП занимает 3-е место [1–3]. Летальность при ОП с развитием панкреонекроза и инфицированием очагов деструкции остается высокой, достигая 85,0%. Одной из причин летальности является развитие панкреатогенного сепсиса

Диагностика септических состояний, интегральный анализ иммунной системы больного с ОП, как следствие – адекватность и своевременность проведения лечебных мероприятий, представляют большую сложность. Актуальными являются проведение комплексной диагностики инфицированного панкреонекроза, точное прогнозирование и своевременное предупреждение инфекционных осложнений. Важным моментом при выборе тактики лечения больных с ОП является определение тяжести течения заболевания, вероятности развития деструкции и инфицирования зон некроза [6-8]. Большинство септических состояний вызвано грамотрицательной микрофлорой, центральным звеном патогенеза которой является эндотоксин. Свое патологическое действие эндотоксин реализует в комплексе с липополисахаридсвязывающим белком сыворотки, взаимодействуя со специфическими рецепторами макрофагов, снижая активность РЭС [9]. Одним из продуктов иммунофизиологической деятельности РЭС является фибронектин плазмы крови, гликопротеид с молекулярной массой 450 кД. Нормальная концентрация общего фибронектина в плазме составляет 330±80 мкг/мл, нативного нерасщепленного фибронектина - 70-148 мкг/мл. Плазменный фибронектин синтезируется гепатоцитами, эндотелиальными клетками; участвует в физиологической регенерации и патологических процессах во всех органах и тканях, по которым рассредоточена система мононуклеарных фагоцитов, где происходят процессы элиминации и обезвреживания эндо- и экзогенных патологических микрочастиц, в том числе микроорганизмов [10]. В нормальной плазме две трети всего циркулирующего в кровотоке фибронектина находятся в интактной форме. У больных с эндотоксикозом или диссеминированным внутрисосудистым свертыванием эластаза лейкоцитов или плазмин действуют на интактную молекулу, в результате чего происходит снижение его уровня. Основные связывающие домены фибронектина связываются с фибрином, золотистым стафилококком, фиксируются в процессах фагоцитоза, хемотаксиса и опсонизации. Учитывая данные явления, уровень ПННФ отражает степень задействованности общего плазменного фибронектина в иммунологических реакциях, напряжение ретикулоэндотелиальной системы. Отмечено снижение уровня плазменного фибронектина у больных с хроническим активным гепатитом и циррозом печени, при улучшении функционального состояния печени происходит нормализация плазменного фибронектина [11]. Нормальная концентрация общего фибронектина в плазме – 330±80 мкг/мл, нативного нерасщепленного – 70±148 мкг/мл [12]. Работы по количественному определению фибронектина у пациентов с травматическим (ожоговым) шоком, сепсисом, различными коагулопатиями известны, но применение в практической медицине мало изучено [13].

Актуальность данной работы связана с поиском нового, надежного метода диагностики и клинического контроля острого панкреатита.

Цель исследования. Изучить содержание ПННФ у больных с острым отечным панкреатитом и в подфазах ранней фазы некротического панкреатита; оценить соответствие уровня ПННФ показателям лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) В.К. Островского, шкале критериев первичной экспресс-оценки тяжести острого панкреатита (СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, 2006 г.), прогностическим критериям тяжести острого панкреатита по *J.H.C.Ranson* (1972).

Материал и методы исследования. Проанализированы данные результатов лечения 23 пациентов, находившихся на лечении в отделении хирургии БУЗ УР ГКБ № 6 МЗ УР г. Ижевска в январе – мае 2018 г. Пациенты были разделены на 2 группы: основную и сравнения. Основную группу составили пациенты, поступившие в дежурное хирургическое отделение с острым панкреатитом, группу сравнения – без системной воспалительной реакции (полиэтиологические трофические язвы нижних конечностей). В ходе исследования сформировались 2 подгруппы. Пациенты с острым отечным панкреатитом, в том числе и с парапанкреатическим инфильтратом (12), получали комплексное консервативное лечение, 2 пациентам выполнялась диагностическая лапароскопия. Все пациенты 1-й подгруппы выписаны из хирургического стационара с улучшением на 17±7-е сутки. Пациенты 2-й подгруппы (11) были оперированы на разных сроках – от 1 до 17 суток, диапазон оперативных вмешательств – от лапароскопических санаций, дренирований брюшной полости (3) до лапаротомий, оментобурсостомий, санаций и дренирований брюшной полости (4). У четырех пациентов выполнялись санационные релапаротомии по требованию. Среди пациентов данной подгруппы 4 летальных исхода (17,4%) в сроки 3–12-е сутки. Для оценки тяжести острого панкреатита и прогноза развития заболевания использовали шкалу критериев первичной экспресс-оценки тяжести острого панкреатита (СПб НИИ им. И.И. Джанелидзе, 2006 г.), шкалу прогностических критериев тяжести острого панкреатита по J.H.C. Ranson (1972), для оценки эндотоксикоза – лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) В.К. Островского В исследуемой группе было 6 женщин (25%), 17 мужчин (75%). Средний возраст 43,0±12,2 года.

Группа сравнения была представлена 35 пациентами: из них с трофическими язвами нижних конечностей при хронической венозной недостаточности (ХВН) – 14 пациентов (39,9%) и синдромом диабетической стопы, преимущественно нейропатической формы, (Wagner 2-3) – 21 пациент (60,1%). Средний возраст составил  $54,7\pm10,6$  года. Гендерный состав – 22 женщины (62,8%) и 13 мужчин (37,2%).

Исследование ПННФ проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа

тестовым набором *TC Fibronektin* компании «БиоХимМак» на базе биохимической лаборатории БУЗ УР 1 РКБ МЗ УР г. Ижевска на автоматическом анализаторе *CHORUS*. Показатели оценивались дважды: первый раз на 1–2-е сутки, второй раз – на 7–9-й день госпитализации. Статистическая обработка проведена с помощью компьютерных средств (*Statistica*, *MS Office Excel*) с применением альтернативного компьютерного анализа по традиционной математической методике: вычисление средних (М) и относительных величин (р) с определением ошибки (±m). Оценка достоверности проводилась с использованием непараметрического показателя Колмогорова—Смирнова.

**Результаты и их обсуждение.** Полученные данные представлены в таблицах 1, 2. Таблица 1 Динамика лабораторно-функциональных показателей в период исследования.

Основная группа

	Och	овная группа		
Показатели	Подгруппа	Острый отечный панкреатит	Некротический панкреатит	
	1-е сутки	62,5±9,4; ρ≤0,01	55,3±20,8; ρ≥0,05	
ПННФ мкг/мл	7–9-е сутки	78,0±15,6; ρ≤0,05	40,1±13,8; ρ≤0,05	
	1-е сутки	18,0±4,2; ρ≤0,05	20,2±5,8; ρ≤0,05	
Лейкоцитоз $10^9$ г/л	7–9-е сутки	16,5±4,6; ρ≥0,05	22,2±6,0; ρ≤0,05	
ЛИИ по В.К. Островскому	1-е сутки	3,9±1,7; ρ≥0,05	7,2±3,1; ρ≥0,05	
	7–9-е сутки	3,0± 0,9; ρ≤0,05	8,5±4,8; ρ≥0,05	
СРБ мм/л	1-е сутки	8,3±5,4; ρ≥0,05	7,8±2,0; ρ≤0,05	
	7–9-е сутки	6,8±2,1; ρ≤0,05	7,2±3,2; ρ≥0,05	
Глюкоза плазмы ммоль/л	1-е сутки	10,2±2,1; ρ≤0,05	11,0±3,4; ρ≤0,05	
	7–9-е сутки	7,0±1,0; ρ≤0,01	11,8±4,0; ρ≤0,05	
Кальций сыворотки, ммоль/л	1-е сутки	1,9±0,3; ρ≤0,01	1,8±0,5; ρ≤0,05	
	7–9-е сутки	2,1±0,3; ρ≤0,01	1,5±0,5; ρ≤0,05	
Индекс J.Ranson	1-е сутки	2	5	
	7–9-е сутки	1	7	
Критерии ОП (СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе)	1-е сутки	2	4	
	7–9-е	2	5	

Лейкоцитоз как фактор неспецифической воспалительной реакции организма у пациентов с острым отечным панкреатитом уменьшается на 7–9-е сутки с  $18,0\pm4,2\times10^9$  до  $16,5\pm4,6\times10^9$  (снижение на 9,4%). У пациентов с некротическим панкреатитом лейкоцитоз возрастает с  $20,0\pm5,8\times10^9$ до  $22,2\pm6,0\times10^9$  (повышение на 11,0%). Показатели лейкоцитоза отличаются большим разнообразием в ходе проводимого лечения, зависят от возраста

сутки

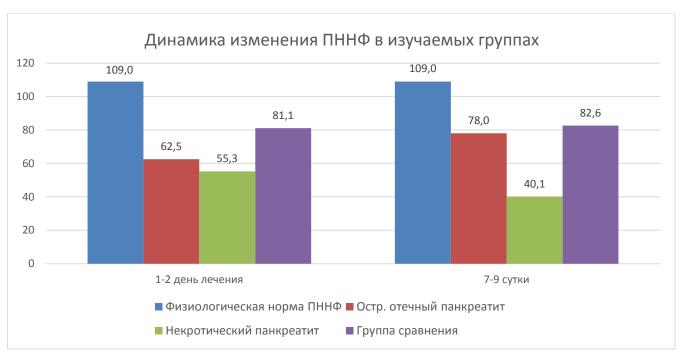
пациентов, коморбидной составляющей, объема инфузионно-детоксикационного компонента, адекватности комплекса антимикробного лечения при консервативной терапии, результатов, сроков и объема проводимого оперативного лечения. Показатели СРБ как белка острой фазы воспалительного процесса при остром отечном панкреатите снижаются в динамике с  $8,3\pm5,4$  мм/л до  $6,8\pm2,1$  мм/л (на 18,1%), значимого снижения СРБ в случае развития некротического панкреатита не отмечено. В группе пациентов с некротическим панкреатитом зафиксировано снижение СРБ к 7-9-му дню с 7,8±2,0 мм/л до 7,2±3,2 мм/л (7,7%). Показатели СРБ вариабельны, зависят от возраста пациентов, наличия сопутствующей патологии, отличаются малой степенью достоверности – р≥0,05. ЛИИ по В.К. Островскому как показатель эндогенной интоксикации при остром отечном панкреатите снижается в ходе успешного консервативного лечения к 7–9-м суткам с  $3.9 \pm 1.7$  до  $3.0 \pm 0.9$ (на 23,1%), однако не достигает границ нормы  $1,6\pm0,5$ . В случае прогрессирования процесса до стадии некротического панкреатита отмечен высокий ЛИИ – 7.2±3.1, который увеличивается на 7-9-е сутки до 8,5 (прирост на 8,2%). ЛИИ по В.К. Островскому соответствует степени тяжести ОП, отражает развитие полиорганной недостаточности. Гипергликемия у пациентов с острым отечным панкреатитом в ходе лечения достигает субнормальных показателей, уменьшается с  $10.2\pm2.1$  мм/л до  $7.0\pm1.0$  мм/л (снижение на 31,8%). Гликемия при некротическом панкреатите имеет тенденцию к незначительному повышению с  $11,0\pm3,4$  мм/л до  $11,8\pm4,0$  мм/л (повышение на 7,2%). Изначально высокая гипергликемия, свыше 11,5 мм/л, является неблагоприятным прогностическим признаком развития острого некротического панкреатита. Индекс J.Ranson, являющийся критерием прогноза тяжести ОП, у пациентов с острым отечным панкреатитом снижается с 1 до 2 баллов, оставаясь в прогностической группе с вероятностью летального исхода менее 5,0%. В случае развития некротического панкреатита индекс *J.Ranson* возрастает с 5 до 7 баллов, переходя в прогностическую группу развития заболевания с вероятной летальностью до 100,0%. Анализ критериев ОП (СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе), которые суммируют лабораторные клинические и инструментальные признаки, динамику базисной терапии, показал, что у пациентов с острым отечным панкреатитом критерии ОП остаются неизменными и составляют 2 балла, что соответствует ОП средней степени тяжести. Данное наблюдение, возможно, связано с недостаточным сроком наблюдения за пациентами в течение 7-9 дней. За такой малый период времени сохраняется неполная компенсация органных нарушений, не происходит полной нормализации лабораторных показателей. Отмечено возрастание критериев ОП у пациентов с некротическим панкреатитом с 4 до 5. При усилении симптомов эндогенной интоксикации, полиорганной недостаточности пациенты на 7-9-й день лечения переходят из прогностической группы с ОП средней

степени тяжести в группу с ОП тяжелой формы. При изучении динамики ПННФ в изучаемых группах отмечено следующее. У пациентов с острым отечным панкреатитом в динамике проводимого лечения на 7–9-е сутки выявлено снижение показателей эндогенной дисфункции, отражающих степень тяжести ОП, и отмечен прирост ПННФ к исходному на 19,9%. У пациентов в ранней фазе некротического панкреатита отмечено усиление явлений эндотоксикоза, и к завершению срока наблюдения, на 7–9-е сутки, ПННФ снижается на 27,7%. Таким образом, одним из лабораторных показателей системной воспалительной реакции у пациентов с ОП, как с отечной формой, так и с дальнейшей трансформацией заболевания в некротический панкреатит, является уровень ПННФ, который соответствует критериям, отражающим динамику эндотоксикоза, тяжесть полиорганной недостаточности. К таким показателям относятся критерии ОП (СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе) и индекс *J.Ranson*, которые наиболее объективно отражают динамику тяжести состояния пациентов с ОП. Фазность течения деструктивного процесса при ОП. ПННФ может являться убедительным аргументом в выборе способа лечения ОП, показаний к оперативному пособию, оптимизации сроков его выполнения.

Таблица 2 Динамика уровня ПННФ в основной группе и группе сравнения

Группа	Уровень ПННФ (мкг/мл) Начало исследования		Отношение к нижней границе физиологической нормы (%). Начало исследования	Уровень ПННФ (мкг/мл), 7–9-е сутки	Отношение к нижней границе физиологической нормы (%) 7–9-е сутки	Уровень прироста ПННФ
Основная	1	62,5±9,4 ρ≤0,01	89,3±11,4 ρ≤0,01	78,0±15,6 ρ≤0,01	111,4±24,6 ρ≥0,01	1,3
	2	55,3±20,8 ρ≥0,01	79,0±35,2 ρ≥0,01	40,1±13,8 ρ≤0,01	57,3±18,9 ρ≤0,01	0,7
Сравнения		81,1±10,2 ρ≤0,01	115,9 ± 14,5 ρ≤0,01	82,6±9,5 ρ≤0,01	118,2±13 ρ≤0,01	1,01

Динамика изменения ПННФ в изучаемых группах и отношение полученных результатов к физиологической норме представлены на графике.



Динамики изменения ПННФ в изучаемых группах

По данным таблицы 2 и графика отмечено, что у пациентов с острым отечным панкреатитом показатели ПННФ в ходе консервативного лечения повышаются с 62,5±9,4 мкг/мл до 78,0±15,6 мкг/мл, или в 1,3 раза. У пациентов же с ранней стадией некротического панкреатита изначально низкие цифры ПННФ 55,3±20,8 мкг/мл снижались до 40,1±17,9 мкг/мл. Данный феномен свидетельствует об угнетении иммунокомпетентной функции РЭС у пациентов с острым панкреатитом, значимым количеством эндотоксина, блокирующим плазменный фибронектин. В случае благоприятных исходов основной группы повышение ПННФ отражает эффективность лечения, компенсацию функции РЭС. Динамики уровня ПННФ у пациентов с хроническими ранами не отмечено, прирост в 1,01 раза.

## Выводы

- 1. Уровень снижения ПННФ соответствует прогностическим критериям тяжести ОП по *J.H.C. Ranson* и шкалы критериев первичной экспресс-оценки тяжести ОП (СПб НИИ им. И.И. Джанелидзе), динамике тяжести эндотоксикоза по ЛИИ В.К. Островского и является одним из признаков инфицированности панкреонекроза.
- 2. В динамике развития ОП с развитием благоприятного отечного варианта отмечено повышение ПННФ в ходе лечения в 1,3 раза до  $78,0\pm15,6$  мкг/мл. При формировании некротического панкреатита в раннюю фазу, при переходе от 1A фазы во 2B фазу отмечено дальнейшее снижение уровня ПННФ до 0,7 от исходного до  $40,1\pm13,8$  мкг/мл. Хронический раневой процесс значимого изменения ПННФ в динамике лечения не имеет.
- 3. Метод определения ПННФ может быть рекомендован для оценки степени тяжести ОП, перехода его во 2В фазу, что облегчит верификацию показаний к оперативному лечению

## Список литературы

- 1. Ермолов А.С., Иванов П.А., Благовестнов Д.А., Гришин А.А. Диагностика и лечение острого панкреатита. М.: ВИДАР, 2013. 384c.
- 2. Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Антюфриева Д.А. Предикторы неблагоприятного исхода острого панкреатита с преимущественным поражением головки и перешейка поджелудочной железы // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2013. Т 6. № 2. С. 208-211.
- 3. Зурнаджьянц В.А., Кчибеков Э.А., Сердюков М.А., Бондарев В.А., Диброва Д.С. Острый панкреатит, диагностика и прогноз // Медицинский вестник Юга России. 2014. № 4. С. 42-44.
- 4. Dulce M., Taxonera C., Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. World J. Gastrointenstinal Pathophysiol. 2012. Vol. 3. no 3. P. 60-70.
- 5. Острый панкреатит. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. М., 2015. 38 с.
- 6. Островский В.К., Макаров С.В., Янголенко Д.В., Родионов П.Н., Кочетков Л.Н., Асанов Б.М. Показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при оценке тяжести течения и определения прогноза воспалительных и гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости и лёгких // Ульяновский медико-биологический журнал. 2011. № 1. С. 73-78.
- 7. Савельев В.С. Перитонит и эндотоксическая агрессия. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012. С. 24-38.
- 8. Рябин Н.С. Клинико-лабораторные критерии оценки тяжести течения и тактики лечения острого панкреатита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пенза, 2015. 26 с.
- 9. Качалов С.Н. Фибронектин плазмы как показатель блокады ретикуло-эндотелиальной системы эффективность её коррекции у больных с острыми панкреатитами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 1990. 21 с.
- 10. Белоусов Ю.Б., Шишкин А.В., Панченко Е.П. Фибронектин и его клиническое значение // Кардиология. 1987. № 15. С. 100-104.
- 11. Левитан Б.Н., Астахин А.В. Диагностическое и прогностическое значение плазменного фибронектина при хронических диффузных заболеваниях печени // Российский Гастроэнтерологический журнал. 2012. № 3.С.1-6.
- 12. Stevens L., Clemmer T., Laub R., Miya F., Robbins L. Fibrontin severe sepsis. Surg. Gynec.

Obstet. 1986. Vol. 162. P. 222-228.

13. Иванов В.П. Фибронектины: структурно-функциональные связи // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2017. № 6. С. 398-410.