УДК 616.37-002.1-07:577.112.3

Дунаевская С.С., Винник Ю.С., Антюфриева Д.А.

ЗНАЧЕНИЕ ГОМОЦИСТЕИНЕМИИ В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

Резюме: *Изучено содержание общего гомоцистеина в сыворотке крови у пациентов с острым панкреатитом в ферментативную фазу заболевания. Выявлено увеличение содержания гомоцистеина в сыворотке крови больных тяжелым острым панкреатитом. При этом увеличение концентрации гомоцистеина положительно коррелирует с объемом деструкции поджелудочной железы, что является дополнительным фактором, прогнозирующим развитие субтотального и тотального острого панкреатита. При крупноочаговом и субтотальном панкреонекрозе отмечалась средняя степень гипергомоцистеинемии, при тотальном – промежуточная степень гипергомоцистеинемии. Раннее выявление изменений в содержании гомоцистеина может быть важным звеном в прогнозировании развития тяжелого острого панкреатита.*
Ключевые слова: *острый панкреатит, тяжесть заболевания, общий гомоцистеин.*

Dunaevskaya S.S., Vinnik Y.S., Antufrieva D.A.

HOMOCYSTEINEMIA'S SIGNIFICANCE AT ESTIMATION OF ACUTE PANCREATITIS'S SEVERITY

Summary. *The general homocystein content at blood plasma of patients with acute pancreatitis at fermental phase of disease was investigated. Increase of homocystein concentration at blood plasma of patients with acute pancreatitis was revealed. Increase of homocystein concentration positively correlate with volume of pancreas's destruction, it's additional factor to prognosticate clinical behavior of subtotal and total acute pancreatitis. The moderate homocysteinemia was detected at lage - nidal and subtotal pancreatonecrosis, intermediate homocysteinemia was detected at total pancreatonecrosis. Early reveal of change at homocystein content may be important link at prediction of development severe acute pancreatitis.*
Keyswords: *acute pancreatitis, severity of disease, general homocystein.*

Введение. Патогенез развития острого панкреатита определяется, как первично асептическое воспаление демаркационного типа, характеризующееся каскадной активацией ферментов поджелудочной железы и их аутоагрессией [1, 4]. В ходе морфологических исследований выявлено, что важным моментом в развитии патофизиологических и биохимических нарушений в поджелудочной железе являются сосудистые реакции и нарушение проницаемости сосудистой стенки, а также развитие эндотелиальной дисфункции [5].

Одним из маркеров эндотелиальной дисфункции является гомоцистеин. Нарушения утилизации гомоцистеина при патологических состояниях, приводит к его накоплению в организме и развитию патологических эффектов [2]. Механизмы повреждения сосудистой стенки при гипергомоцистеинемии также обусловлены окислительным и оксидативным стрессами, возникающими в ферментативную фазу тяжелого острого панкреатита [3, 6, 7].

Целью исследования явилась оценка значения показателя гомоцистеина у больных острым панкреатитом в зависимости от тяжести заболевания.

Материалы и методы: Данная работа относится к группе проспективных когортных исследований. В нем принимали участие 127 пациентов обоего пола, в возрасте от 22 до 71 лет (ДИ 42,4–49,3), поступивших в 2012-2014 годах в хирургическое отделение НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Красноярск» ОАО РЖД, по скорой неотложной помощи с диагнозом острый панкреатит в ферментативную фазу заболевания. Первую группу пациентов составили 35 больных острым панкреатитом, имеющих оценку по шкале Ranson менее 3 баллов, без клинических проявлений тяжелого острого панкреатита. Во вторую группу вошли 35 больных острым панкреатитом, имеющих оценку по шкале Ranson более 3 баллов и

клинические проявления тяжелого острого панкреатита, однако, учитывая их разнородность, решено было увеличить эту группу до 92 пациентов.

В рамках исследования оценка по шкале Толстова – Красногорова проводилась при поступлении пациента, по шкалам BISAP, APACE II и MODS 2 – в первые 24 часа, показатели специфических шкал Ranson и Glasgow оценивались через 24 и 48 часов. Для определения объема панкреонекроза и расчета баллов по шкале CTSI проводилась КТ-ангиография с болюсным контрастированием через 72 часа от начала заболевания, при необходимости повторное сканирование для уточнения характера парапанкреатических осложнений выполнялось на 10-14 сутки.

Определение общего гомоцистеина производили методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на приборе Arhitect i2000 фирмы Abbot, который является модульной системой с хемилюминесцентной технологией Chemiflex.

Оценка степени гомоцистеинемии трактовалась следующим образом: умеренная гипергомоцистеинемия диагностировалась в том случае, если уровень гомоцистеина в крови был в пределах 15-30 мкмоль/л, промежуточная - от 30 до 100 мкмоль/л, а более 100 мкмоль/л - тяжелая.

В работе применены методы статистического наблюдения, анализа динамических рядов, логического и проспективного анализа. Для оценки характера распределения применялся тест Шапиро-Уилкса. Для величин, подчиняющихся нормальному распределению, описательная статистика представлена в виде среднее арифметическое значение (M), среднего квадратического отклонения (σ). В случаях нормального распределения, а так же равенства выборочных диссперсий для множественного сравнения применялся дисперсионный анализ и сравнение по критерию Шеффе, для сравнения двух групп применялся критерий Стьюдента. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05. Рассчитан коэффицент корреляции по Спирману, при наличии корреляционной связи рассчитаны средние значения уровня лабораторных маркеров и баллов интегральных шкал, и построена зависимость средних по подгруппам с доверительными границами двусторонней значимости $p \leq 0,01$. Статистический анализ данных проведен с помощью пакета анализа Ms Excel 10.0, программы Statistica for Windows 6.0., и программы SPSS Statistics V. 17.0. Результаты статистической обработки сведены в таблицы.

Результаты и обсуждения. Оценивая группы больных острым панкреатитом, распределенные по тяжести заболевания согласно шкале Ranson, следует отметить статистически значимое различие уровня общего гомоцистеина между группами. Однако, существует неоднородность пациентов по степени поражения поджелудочной железы. Так, среди пациентов 1 группы в 28,6% при КТ-ангиографии были выявлены признаки панкреонекроза. Во второй группе у пациентов с тяжелым острым панкреатитом в 5,4% случаев очагов панкреонекроза выявлено не было. Данные представлены в таблице № 1.

Таблица 1

Распределение пациентов первой и второй групп по лабораторным и инструментальным данным

	1 группа (нетяжелый острый панкреатит) n = 35	**2 группа пациентов (тяжелый острый панкреатит) n = 92**
1.Интерстициальный отек поджелудочной железы	25 (71,4%)	5 (5,4%)
2.Мелкоочаговый панкреонекроз (V < 30%)	7 (20,0%)	33 (35,9%)
3.Крупноочаговый панкреонекроз (V от 30 до 50%)	3 (8,6%)	34 (36,9%)
4.Субтотальный панкреонекроз (V от 50 до 75%)	-	16 (14,7%)
5.Тотальный панкреонекроз (V > 75%)	-	4 (4,3%)
Общий гомоцистеин (мкмоль/л)* M± σ	11,26±1,748	20,53 ±2,391

* – статистическая значимость различия между группами по данному показателю ($p \leq 0,05$)

Оценивая уровень гомоцистеина в зависимости от объема поражения поджелудочной железы, следует отметить, что при интерстициальном отеке данный показатель не отличался от нормальных значений. Уровень общего гомоцистеина при отечном панкреатите был приближен к нормальным значениям. Кроме того, существует значимое отличие между исследуемыми группами. При крупноочаговом и субтотальном панкреонекрозе отмечалась средняя степень гипергомоцистеинемии, при тотальном – промежуточная степень гипергомоцистеинемии. Следует отметить наличие высокой положительной корреляции между объемом поражения поджелудочной железы и уровнем общего гомоцистеина (rS =0,76, p=0,001). Данные представлены в таблице № 2.

Таблица 2

Уровень общего гомоцистеина в зависимости от объема панкреонекроза

	Общий гомоцистеин (мкмоль/л)
1. Интерстициальный отек поджелудочной железы n = 30	8,74±1,762[234]
2. Мелкоочаговый панкреонекроз (V < 30%) n = 40	12,53±1,401[0134]
3. Крупноочаговый панкреонекроз (V от 30 до 50%) n = 37	16,48±0,962[0124]
4. Субтотальный панкреонекроз (V от 50 до 75%) n =16	22,76±2,035[0123]
5. Тотальный панкреонекроз[*] (V > 75%) n = 4	32,63±2,312

[0] – статистически значимое отличие значения исследуемого параметра от значения от нормы (p≤ 0,05)
[1] – статистически значимое отличие значения исследуемого параметра от значения в первой группе (p≤ 0,05)
[2] – статистически значимое отличие значения исследуемого параметра от значения во второй группе (p≤ 0,05)
[3] – статистически значимое отличие значения исследуемого параметра от значения в третьей группе (p≤ 0,05)
[4-] – статистически значимое отличие значения исследуемого параметра от значения в четвертой группе (p≤ 0,05)
[*] – недостаточное число наблюдений для проведения статистического анализа (p≤ 0,05)

Оценивая корреляционные взаимосвязи между специфическими и неспецифическими шкалами оценки тяжести острого панкреатита, общего состояния больного и показателем гомоцистеина, следует отметить преобладания слабых корреляций. Средние положительные корреляции с уровнем общего гомоцистеина наблюдались у таких специфических шкал как Ranson и CTSI. А так же у неспецифических шкал для оценки общего состояния больного APACHE II и MODS 2. Данные представлены в таблице № 3.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между лабораторными маркерами и показателями наиболее распространенных специфических и неспецифических шкал оценки тяжести общего состояния больного

	Общий гомоцистеин
Шкала оценки Толстого – Красногорова	rS =0,31*, p=0,006
Шкала Ranson	rS =0,53**, p=0,001
Шкала Glasgow	rS =0,48*, p=0,001
BISAP	rS =0,22*, p=0,002
MODS 2	rS =0,29*, p=0,001
APACHE II	rS =0,48*, p=0,001
CTSI	rS =0,69**, p=0,001

rS – коэффицент корреляции по Спирману; * – слабая корреляция; ** – средняя корреляция

Выводы:

Таким образом, необходимо комплексное применение специфическиких шкал для оценки тяжести острого панкреатита и общереаниматологических шкал применяемых для оценки тяжести общего состояния больного. Благодаря наличию положительных корреляционных связей между гомоцистеином и объемом деструкции поджелудочной железы, его

применение позволяет прогнозировать объем панкреонекроза в наиболее ранние сроки, когда визуализация невозможна. Однако определение истинного объема деструкции поджелудочной железы и парапанкреатических осложнений невозможно без применения современных способов визуализации.

Литература:

1. Дунаевская С.С. Прогнозирование возможного исхода при тяжелом остром панкреатите / С.С. Дунаевская, Д.А. Антюфриева // Врач-аспирант. – 2013. – № 1.1 (Т.56). – С. 203–207.
2. Наумов А.В. Гомоцистеин в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений / А.В. Наумов, Т.Н. Гриневич, В.М. Найдина // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 4 (Т. 49). – С. 9-19.
3. Ранние КТ-признаки прогнозирования различных форм панкреонекроза / Т.Г. Дюжева [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – №4 (Т.14). – С. 54-63.
4. Яицкий Н.А. Острый панкреатит / Н.А. Яицкий, В.М. Седов, Р.А. Сопия. – М.: МЕДпресс-информ. – 2003. – 224 с.
5. Mofleh I.A. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. // World J. Gastroenterol. – 2008. – № 14 (5). – P. 675–684.
6. Papachistou G.I. Comparison of BISAP, Ranson`s, APACHE-II, and CTSI scores in predictin organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis / G.I. Papachistou, V. Muddana, Dh. Yadav // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – № 105. – P. 435–441.
7. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis / Besselink M. [et al.] // Pancreatology. – 2013. – 13. – P. 1-15.