

УДК 616.37-002-036.11-07:616.12-018.74

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

Загородских Е.Б., Черкасов В.А., Щёктова А.П.

*ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера»
Минздрава России, Пермь, e-mail: psmalf@ru*

Цель исследования – определение возможности применения маркеров повреждения эндотелия и полиморфизма NOS3 для оценки эффективности лечения и прогнозирования осложнений при остром панкреатите тяжелого течения (ОП). Материал и методы: обследовано 42 пациента с ОП. Маркеры поражения эндотелия: васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР) и количество десквамированных эндотелиоцитов в сыворотке крови в первые 10 дней от начала заболевания и далее с интервалом в 7 дней; оценивали полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) методом полимеразной цепной реакции. Результаты. Маркеры дисфункции эндотелия достоверно повышены у больных ОП по сравнению со здоровыми, в частности, уровень ВЭФР составил $517,2 \pm 619,3$ пг/мл ($p = 0,0002$). Выявлена обратная корреляция между тяжестью сепсиса и уровнем ВЭФР плазмы крови у пациентов группы с септическими осложнениями: $r = -0,38$ (95% ДИ $-0,372$ и $-0,387$, $p = 0,003$). Выявлена тенденция к увеличению числа гетерозигот GT в группе ОП с септическими осложнениями до 50%. Заключение. Снижение уровня ВЭФР в сыворотке крови или отсутствие его повышения свидетельствуют об утяжелении состояния и имеет неблагоприятное прогностическое значение.

Ключевые слова: острый панкреатит тяжелого течения, васкулоэндотелиальный фактор роста, полиморфизм гена NOS3

MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND THEIRS PROGNOSTIC SIGNIFICANCE IN SEVERE ACUTE PANCREATITIS

Zagorodskikh E.B., Cherkasov V.A., Schekotova A.P.

Perm State Academy of Medicine named after Academician E.A. Wagner, Perm, e-mail: psmalf@ru

Aim of the research is to determine the applicability of the markers of endothelial damage and polymorphism of Nitric Oxide Synthase (NOS3) gene to evaluate the effectiveness of treatment and prediction of complications in patients with severe acute pancreatitis (SAP). Material and methods. 42 patients with SAP were examined. Markers of endothelial damage such as vasculoendothelial growth factor (VEGF), the number of desquamated endothelial cells in the blood serum were determined in the first 10 days of onset and further with an interval of 7 days. Polymorphism of endothelial NOS3 gene was assessed by analyzing melting curves obtained with polymerase chain reaction (PCR). Results. Endothelial dysfunction markers significantly elevated in patients with SAP compared with healthy people, in particular, the level of VEGF was $517,2 \pm 619,3$ pg/ml ($p = 0,0002$). An inverse correlation between the severity of sepsis and the level of VEGF in blood serum inpatients with septic complications was revealed: $r = -0,38$ (95% CI, $-0,372$ and $-0,387$, $p = 0,003$). It was revealed that number of heterozygotes GT in group with SAP with septic complications tend to increase up to 50%. Conclusion. The reducing of VEGF in blood serum or absence of growth indicates the weighting condition and has an adverse prognostic significance.

Keywords: severe acute pancreatitis, VEGF, NOS3 gene polymorphism

Тяжесть течения острого панкреатита определяется объёмом некроза ткани поджелудочной железы, величиной и длительностью действия повреждающих факторов, состоянием иммунной системы. Не меньшее значение имеют сопутствующие состояния: угнетение кроветворения, заболевания печени, диабет, онкологическая патология [3]. Функциональная недостаточность эндотелия – это критический момент в развитии системной воспалительной реакции (СВР). По глубине нарушения функций эндотелия можно судить о раннем развитии СВР при острой хирургической патологии в частности [1].

Для оценки тяжести острого панкреатита тяжелого течения (ОП) и прогнозирования исхода мы использовали васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР) и количество десквамированных эндотели-

оцитов (ДЭЦ) как маркеров эндотелиальной дисфункции и показателей активности регенераторного компонента воспалительной реакции. ВЭФР вырабатывается макрофагами, эндотелиальными клетками и их окружением. Экспрессия ВЭФР регулируется гипоксией поврежденной ткани, он индуцирует пролиферацию, миграцию эндотелиоцитов, формирование просветов сосудистых трубок и связанной сосудистой сети. ВЭФР способствует выживанию формирующихся капилляров грануляционной ткани и влияет на их проницаемость. Снижение уровня ВЭФР приводит к апоптозу эндотелия, обструкции просветов сосудов и их регрессии [7]. Это приводит к выраженному торможению репарации с распространением гнойно-некротического процесса. При этом формируется неполноценная грануляционная ткань, бедная фибробластами

и волокнами, с резким отеком межлоскутного пространства [4].

Значительная роль в патогенезе септических осложнений при остром панкреатите принадлежит метаболиту L-аргинина – оксиду азота (NO). Он вызывает вазодилатацию, нарушает транспорт кислорода и приводит к ухудшению кислородного статуса организма, NO также стимулирует секвестрацию тромбоцитов, увеличивает проницаемость различных мембран, вызывает метаболические и структурные повреждения клеток эндотелия, обладает цитотоксическим эффектом [6]. Изоформа NO-синтазы сосудистого эндотелия (NOS3) непосредственно участвует в синтезе NO в ответ на механическое воздействие (напряжение сдвига) и на ряд агонистов: ацетилхолин, брадикинин, эндотелиальный сосудистый фактор роста [2]. Ген *NOS3* локализуется в хромосоме 7q35-36, содержит 26 экзонов. Существуют несколько аллельных вариаций этого гена, но только часть из них имеет функциональное значение. Интерес представляет структурная замена гуанина (G) на тимидин (T) в 894 позиции, в 7 экзоне. Это ведет к замене глутаминовой кислоты на аспарагиновую в 298 позиции молекулы фермента [8]. Точечные мутации в молекуле *NOS3* приводят к нарушению регуляции активности этого фермента, к избыточной продукции либо недостаточному синтезу NO [2, 5]. Генетическая обусловленная дисрегуляция синтеза NO может способствовать развитию септических осложнений при острых воспалительных процессах, в частности, при остром панкреатите. Значение эндотелиальной дисфункции, роль ВЭФР и полиморфизма гена *NOS3* в патогенезе ОП практически не изучена.

Цели исследования – определение возможности маркеров повреждения эндотелия: ВЭФР и количества ДЭЦ для оценки эффективности лечения и прогнозирования осложнений при ОП; изучение полиморфизма *NOS3* у пациентов с ОП.

Материал и методы исследования

Обследовано 42 пациента с острым панкреатитом тяжелого течения (ОП) находившихся на лечении в ГУЗ «Пермская краевой клиническая больница» в 2011–2012 годах, из них 26 – мужчины (66,6%), 13 – женщины (33,3%). Возраст больных был от 19 до 82 лет, $48,05 \pm 15,84$ лет. В динамике обследовано 33 пациента с ОП, из них 23 (69,7%) мужчин и 10 (30,3%) женщин, возраст $46,45 (\pm 15,45)$ лет. В контрольную группу включены 13 практически здоровых человек. Контрольная группа сопоставима с исследуемой по возрасту (Mann–Whitney тест, $p > 0,5$).

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 панкреатита тяжелого течения ставили на основании инфильтрации парапанкреатической клетчатки, забрюшинных клетчаточных пространств, жидкостных скоплений по результатам компьютерной томографии и 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. У всех получено информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Больные были разделены на 2 группы: в первую вошли пациенты без септических осложнений (СО) ($n = 18$), во вторую – с СО ($n = 24$), при исследовании в динамике эти группы включали 13 и 20 больных соответственно.

Уровень ВЭФР в сыворотке крови определяли с использованием наборов «VEGF-ИФА-Бест» ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Для определения повреждения эндотелия проводили подсчет десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) по методу Hladovec, 1978г. Всем больным проводили стандартные клинические и биохимические исследования, исследовали уровень прокальцитонина (ПКТ) в крови (полуколичественный иммунохроматографический экспресс-тест BRAHMS PCT-Q), исследовали концентрацию С-реактивного протеина (СРП).

Тяжесть состояния оценивали по шкале прогноза SAPS II. Выраженность клинических синдромов абдоминального сепсиса оценивали в баллах на основании характеристик, предложенных Е.Б. Гельфандом в 1999 г.: наличие 2 и менее критериев СВР – 1 балл, наличие 3 критериев СВР – 2 балла, наличие 4 критериев – 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.

Исследование полиморфизма гена *NOS3* выполнено у 39 пациентов с ОП. В качестве группы сравнения выбраны 80 практически здоровых лиц, проходивших ежегодный профилактический осмотр на базе НУЗ «ОКБ на ст. Пермь II ОАО «РЖД». Из них 42 – мужчины (52,5%) и 38 – женщины (47,5%). Группа сравнения сопоставима с исследуемой по полу (точный критерий Фишера двусторонний, $p = 0,16$). Полиморфизм *NOS3* исследовали на приборе «ДТ96» с помощью набора «ДНК-технология» (Москва).

Результаты обработаны при помощи пакета программ Statistica 6.0 Microsoft. Для описания полученных количественных признаков использовались среднее арифметическое (M) и среднее квадратичное отклонение (σ). Для проверки значимости различий применялись непараметрические критерии Mann–Whitney, Wilcoxon, Фишера, метод Пирсона (χ^2). Связь признаков оценивалась при помощи регрессионного анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Различия между выборками считались статистически достоверными при значении для $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты группы без СО ($n = 18$) находились в стационаре $11,5 \pm 6,7$ суток, поступали через $3,83 \pm 2,85$ суток от начала

заболевания. Пациенты *группы с СО* ($n = 24$) находились в стационаре $33,0 \pm 28,8$ суток. Они были госпитализированы через $4,95 \pm 4,65$ суток от начала заболевания.

Тяжесть состояния пациентов с ОП в двух группах оценивали с применением традиционных клинических и лабораторных методов (табл. 1).

Таблица 1

Лабораторные и клинические показатели тяжести состояния больных ОП

Показатели	Группа ОП ($n = 42$)	Группа без ОС ($n = 18$)	Группа с СО ($n = 24$)	p
SAPS II (баллы)	$23,43 \pm 12,41$	$15,94 \pm 7,36$	$29,25 \pm 13,36$	$p < 0,001$
Тяжесть СВР (баллы)	$2,38 \pm 1,88$	$0,55 \pm 0,70$	$3,87 \pm 1,11$	$p < 0,0001$
Полуколичественный ПКТ-тест (нг/мл)	$4,26 \pm 4,24$	$0,20 \pm 0,27$	$4,53 \pm 4,26$	$p = 0,002$
СРП, (мг/л)	$227,41 \pm 167,01$	$195,4 \pm 123,9$	$255,9 \pm 183,6$	$p = 0,33$

Примечание: p – значимость различий между *группой без СО* и *группой с СО*.

Достоверные отличия между группами больных ОП выявлены по шкале SAPS II, по тяжести СВР, по ПКТ-тесту. Концентрация СРП в подгруппах значимо не отличалась.

При поступлении у всех 42 пациентов с ОП провели исследование ВЭФР и ДЭЦ сыворотке крови (табл. 2). Выявлено достоверное увеличение в крови маркеров поражения эндотелия как при наличии, так и в отсутствие септических осложнений.

Выявлена прямая корреляционная связь между двумя маркерами повреждения эндотелия ВЭФР и ДЭЦ: $r = 0,342$ (95% ДИ 0,330 и 0,348, $p = 0,026$). Уровень ВЭФР и количество ДЭЦ у больных ОП в обеих группах достоверно выше, чем в группе здоровых. Достоверной разницы между группами больных в показателях ВЭФР и ДЭЦ в первые 10 суток от начала заболевания не выявлено.

Таблица 2

Уровни ВЭФР и ДЭЦ плазмы крови больных ОП при поступлении

Показатели	Группа здоровых ($n = 13$)	Группа ОП ($n = 42$)		Группа без СО ($n = 18$)		Группа с СО ($n = 24$)		p_4
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	p_1	$M \pm \sigma$	p_2	$M \pm \sigma$	p_3	
ВЭФР (пг/мл)	$144,7 \pm 97,7$	$517,2 \pm 619,3$	0,0002	$668,7 \pm 852,8$	0,046	$498,0 \pm 364,9$	0,0001	0,442
ДЭЦ ($10^4/л$)	$3,02 \pm 1,2$	$17,4 \pm 11,8$	0,0001	$16,9 \pm 8,9$	0,0001	$17,7 \pm 13,7$	0,0005	0,898

Примечание: p_1 – значимость отличий в группах здоровых и больных ОП; p_2 – значимость отличий в группах здоровых и больных ОП без СО; p_3 – значимость отличий в группах здоровых и больных ОП с СО; p_4 – значимость отличий в группах больных ОП с СО и без СО.

У 5 пациентов с ОП наступил летальный исход (11,9%), уровень ВЭФР при поступлении у них был $420,36 \pm 197,87$ пг/мл, достоверной разницы с *группой без СО* не выявлено (Mann–Whitney тест $p = 0,63$) и с выжившими в *группе с СО* не выявлено (Mann–Whitney тест, $p = 0,64$) (рис. 1).

Полученные результаты уровня ВЭФР сыворотки крови в группах больных ОП сходны с полученными у аналогичных групп больных острой пневмонией, представленными в статье Yao Yang и др. (2011) (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>). Нами не выявлено взаимосвязей между маркерами повреждения эндотелия и тяжестью СВР, SAPS II, полуколичественным ПКТ-тестом в первые в первые 10 суток заболевания, отмечена корреляция средней

силы между ВЭФР и С-реактивным белком в *группе с СО*: $r = -0,47$ (95% ДИ $-0,45$ и $-0,48$, $p = 0,02$).

Исследование маркеров эндотелиальной дисфункции проведено в динамике у 33 больных. Пациенты *группы без СО* ($n = 13$) находились в стационаре $11,23 \pm 4,47$ суток, поступали через $4,38 \pm 2,98$ суток от начала заболевания. Тяжесть общего состояния при первом исследовании у пациентов первой группы по шкале SAPS II составила $16,23 \pm 8,09$ баллов, через 7 дней $13 \pm 5,68$ баллов, (Wilcoxon тест $p = 0,012$). Уровень ВЭФР при первом исследовании составил $815,8 \pm 895,4$ пг/мл, через 7 суток повысился до $938,9 \pm 984,1$ пг/мл.

По результатам исследования ВЭФР в динамике в *группе без СО* выделено две

подгруппы. В 1 подгруппу включены 9 больных, у которых за наблюдаемый период времени (7 суток) уровень ВЭФР в сыворотке крови повысился с $331,43 \pm 305,91$ пг/мл до $796,72 \pm 366,74$ пг/мл, (Wilcoxon тест, $p = 0,007$). Во 2 подгруппу вошли четверо

больных, у которых при первом исследовании выявлен высокий уровень ВЭФР – $1905,85 \pm 818,08$ пг/мл, через 7 дней у всех он снизился до $1319,4 \pm 564,9$ пг/мл, но был выше, чем в 1 подгруппе при втором исследовании (рис. 2).

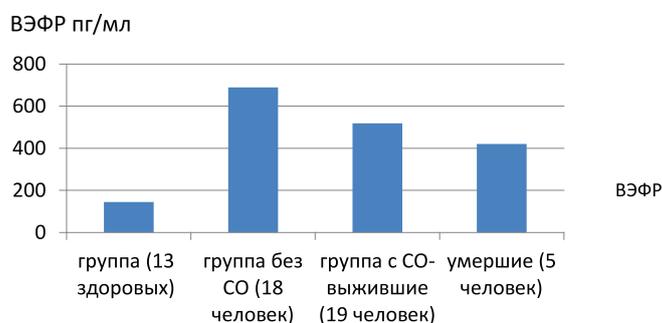


Рис. 1. Уровень ВЭФР в группе сравнения и в группах больных ОП

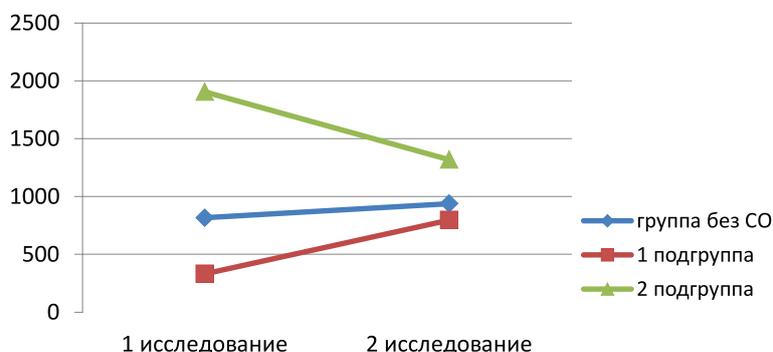


Рис. 2. Динамика изменений уровня ВЭФР (пг/мл) у пациентов группы без СО

Отличие в динамике изменений уровня сывороточного ВЭФР в подгруппах можно объяснить временем взятия проб от начала заболевания. В 1 подгруппе 1 исследование проведено в основном в первые 5 суток от начала заболевания за исключением 2 случаев на 8 и 9 сутки. Во 2 подгруппе 1 исследование выполнено с 7 по 10 сутки от начала заболевания. В этот период времени наблюдался разгар клинических проявлений панкреатита, и уровень ВЭФР в 3 случаях из 4 превышал 2000 пг/мл. К моменту взятия последующей пробы у этих пациентов наступил регресс клинической симптоматики, и уровень ВЭФР сыворотки снизился по сравнению с 1 исследованием, но в целом остался выше, чем в 1 подгруппе. Выявлена корреляция между уровнем ВЭФР сыворотки крови и временем от начала заболевания у больных группы без СО: $r = 0,47$ (95% ДИ 0,454 и 0,485, $p < 0,02$). Количество ДЭЦ при 1 исследовании было $18,7 \pm 9,4 \cdot 10^4$ /л, во 2 исследовании показатель составил $14,3 \pm 7,7 \cdot 10^4$ /л, достоверной разницы между ними не выявлено. Корреляционной связи

между уровнем ВЭФР, количеством ДЭЦ, тяжестью СВР и состоянием по шкале SAPS II в соответствующие периоды исследований в группе без СО не установлено.

При исследовании динамики изменений уровней ВЭФР сыворотки крови у пациентов группы без СО выявлено, что максимальный подъем этого фактора развивается к 7–14 дням заболевания. В дальнейшем он снижается на фоне отсутствия у пациентов прогрессирования деструкции поджелудочной железы и гнойно-септических осложнений. Всем больным в этой группе проводилась консервативная терапия ОП. Исходами заболевания были: остаточная инфильтрация железы и парапанкреатической клетчатки в 8 случаях и формирование псевдокисты в 5 случаях. Из полученных результатов можно заключить, что прогрессивное нарастание уровня ВЭФР в сыворотке крови больных ОП к концу 2-й недели заболевания свидетельствует об адекватной, достаточной регенерации и имеет благоприятное прогностическое значение.

Пациенты *группы с СО* ($n = 20$) находились в стационаре $36,8 \pm 29,9$ суток. Они были госпитализированы через $4,13 \pm 3,52$ суток от начала заболевания. Тяжесть общего состояния у пациентов второй группы по шкале SAPS II составила $23,1 \pm 10,3$ баллов при первом исследовании, достоверная разница с 1 группой (Mann–Whitney тест, $p < 0,05$). Количество ДЭЦ в 1 исследовании в *группе с СО* было $18,4 \pm 14,9 \cdot 10^4/\text{л}$, во 2 исследовании показатель составил $16,3 \pm 10,1 \cdot 10^4/\text{л}$, достоверной разницы между исследованиями и группами не выявлено. Корреляционной связи

между количеством ДЭЦ и тяжестью СВР и состоянием по шкале SAPS II в соответствующие периоды исследований в группе с СО не установлено.

При поступлении уровень ВЭФР сыворотки крови составил $535,47 \pm 380,57$ пг/мл, достоверной разницы с первой группой не выявлено. По результатам исследования уровня ВЭФР сыворотки крови в динамике в группе с СО выделено две подгруппы: в первую вошли пациенты, у которых уровень ВЭФР возрастал, во вторую у которых уровень ВЭФР снижался или оставался на прежнем уровне (рис. 3).

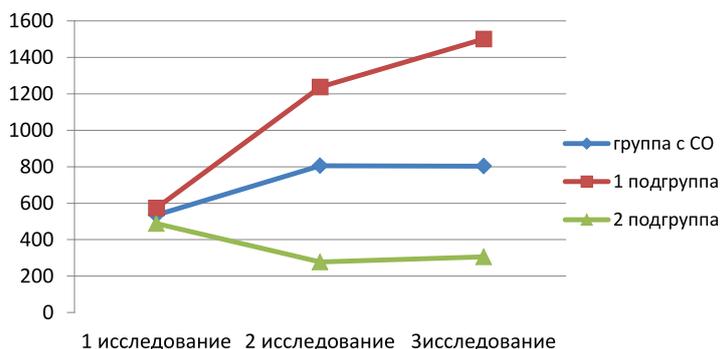


Рис. 3. Динамика изменений уровня ВЭФР (пг/мл) в группе с СО

В *1 подгруппу* включены 11 больных, у которых после первого исследования уровень ВЭФР сыворотки крови поднялся с $574,02 \pm 444,88$ до $1237,43 \pm 734,11$ пг/мл, (Wilcoxon тест, $p = 0,003$). У 5 больных выполнено 3 исследование, при котором выявлено, что уровень ВЭФР еще более увеличился по сравнению с уровнем во 2 исследовании и составил $1501,44 \pm 721,97$ пг/мл, (Wilcoxon тест, $p = 0,04$). При 2 исследовании в первой подгруппе по шкале SAPS II состояние больных улучшилось с $23,54 \pm 11,27$ баллов до $18,18 \pm 6,53$ баллов. При 1 исследовании выраженность клинических проявлений СВР составляла $2,9 \pm 0,9$ баллов, при 2 исследовании $2,1 \pm 1,07$ баллов. Все пациенты в этой подгруппе были оперированы, и на фоне лечения наступил регресс деструктивных изменений с исходом в остаточную инфильтрацию поджелудочной железы и в инфильтрацию с формированием псевдокист. Достоверной разницы между *группами с и без СО* в уровнях ВЭФР плазмы крови у больных *первых подгрупп* не выявлено ни в первом (Mann–Whitney тест, $p = 0,08$), ни во втором исследовании (Mann–Whitney тест, $p = 0,13$).

Во *2 подгруппу* включены 9 больных, у которых отмечено снижение уровня ВЭФР плазмы крови с $488,34 \pm 303,39$

до $277,52 \pm 171,76$ пг/мл (Wilcoxon тест, $p = 0,03$). Уровень ВЭФР в плазме крови при 2 исследовании у этих пациентов достоверно отличался от уровня в *группе без СО* и от уровня в *1 подгруппе группы с СО* (Mann–Whitney тест, $p < 0,002$). Снижение уровня ВЭФР в сыворотке крови у больных во *2 подгруппе* было отмечено на фоне утяжеления проявлений сепсиса. При первом исследовании выраженность клинических проявлений СВР составляла $2,8 \pm 1,05$ баллов, при 2 исследовании – $3,7 \pm 1,4$ баллов. По шкале SAPS II состояние больных *2 подгруппы* ухудшилось с $22,5 \pm 12,3$ баллов до $26,0 \pm 12,3$ баллов при 2 исследовании. У 7 больных в этой подгруппе выполнено 3 исследование, при котором уровень ВЭФР поднялся до $305,27 \pm 284,17$ пг/мл, тяжесть СВР уменьшилась до $2,85 \pm 1,57$ баллов, состояние по шкале SAPS II улучшилось до $23,4 \pm 11,7$ баллов.

Во второй подгруппе 3 из 9 пациентов погибли на фоне инфекционно-токсического шока и прогрессирующей полиорганной недостаточности. У всех выживших наблюдалось повышение уровня ВЭФР в сыворотке крови в следующие третьем или четвертом исследованиях. У 5 больных исходом панкреонекроза были остаточная инфильтрация поджелудочной железы и формирующиеся псевдокисты, у одного

больного сформировался абсцесс салниковой сумки. Выявлена обратная корреляция между тяжестью сепсиса и уровнем ВЭФР сыворотки крови у пациентов группы с СО: $r = -0,38$ (95% ДИ $-0,372$ и $-0,387$, $p = 0,003$). Высчитан коэффициент корреляции между тяжестью сепсиса и уровнем ВЭФР сыворотки крови у всех обследованных пациентов в обеих группах: $r = -0,29$ (95% ДИ $-0,275$ и $-0,295$, $p = 0,006$). Сравнение коэффициентов корреляции r_1 – второй группы и r_2 – всех больных из обеих групп: $r_1 = -0,38$, $r_2 = -0,29$, $N_1 = 57$, $N_2 = 102$, $p = 0,556$.

Пациенты с нарастающим уровнем ВЭФР имеют благоприятный прогноз, так как при имеющемся объеме деструктивных поражений и уровне эндотоксикоза организм формирует ограничительный барьер вокруг очагов деструкции, эндотелий сохраняет регуляторную способность, поэтому

оперативное лечение можно откладывать до появления визуализируемой секвестрации. Это позволит максимально сократить число оперативных вмешательств у больного или секвестрированный очаг деструкции удалить локальным доступом. Снижение ВЭФР сыворотки крови при ОП говорит о недостаточной функции эндотелия и может служить маркером развития СВР. Это также свидетельствует о том, что в сложившихся условиях организм больного не способен выстроить полноценный ограничительный барьер вокруг очагов деструкции. В дальнейшем это приводит к прорыву медиаторов и эндотоксинов из очага воспаления в системный кровоток и вызывает расширение зоны повреждения и утяжеление СВР.

Проведено исследование распределение генотипов и аллелей *NOS3* в контрольной группе и у больных острым панкреатитом (табл. 3).

Таблица 3

Распределение аллелей и генотипов гена *NOS3*(T894G) в группах пациентов ОП

Группы	Генотипы гена <i>NOS3</i>			аллели	
	GG	GT	TT	G	T
Больные ОП ($n = 39$)	21 (53,84%)	16 (41,02%)	2 (5,13%)	58 (74,4%)	20 (25,6%)
Группа ОП без СО ($n = 17$)	11 (64,7%)	5 (29,4%)	1 (5,9%)	27 (79,5%)	7 (20,5%)
Группа ОП с СО ($n = 22$)	10 (45,45%)	11 (50%)	1 (4,54%)	31 (70,4%)	13 (29,6%)
Группа здоровых ($n = 80$)	41 (51,25%)	32 (40%)	7 (8,75%)	114 (71,3%)	46 (28,7%)

Распределение генотипов *NOS3* в группе ОП ($n = 39$) совпало с распределением в группе здоровых: метод Пирсона (МП), $\chi^2 = 0,495$, $p = 0,78$. Также не установлено достоверных отличий в распределении генотипов между здоровыми и группами без СО и с СО: МП $\chi^2 = 1,02$, $p = 0,59$ и $\chi^2 = 0,914$, $p = 0,63$ соответственно. В группе с СО преобладают гетерозиготы GT – 50%, в группе без СО преобладают гомозиготы GG – 64,7%, но статистически достоверной разницы между этими группами не выявлено из-за малого размера выборок: МП $\chi^2 = 1,68$, $p = 0,43$. Распространенность патологического аллеля T у больных ОП составила 25,6%, что соответствует распространенности в группе здоровых 28,7% (точный критерий Фишера двусторонний, $p = 0,64$). Тенденцию к увеличению гетерозигот *NOS3* за счет патологического аллеля T можно рассматривать как фактор, влияющий на развитие септических осложнений при ОП тяжелого течения.

Распределение генотипов *NOS3* в группах рассмотрели также по гендерному признаку. Достоверных различий в распределении у мужчин и женщин у здоровых и больных ОП не выявлено, как и достовер-

ных различий в распределении генотипов среди мужчин в обеих группах.

Выводы

1. Уровень ВЭФР сыворотки крови и количество ДЭЦ достоверно повышены у больных ОП по сравнению со здоровыми людьми, но различий между группами с наличием и отсутствием септических осложнений не выявлено.

2. Выявлена обратная корреляция между тяжестью сепсиса и уровнем ВЭФР сыворотки крови у пациентов группы с септическими осложнениями по результатам динамического исследования.

3. Маркер повреждения эндотелия – ВЭФР – при динамическом исследовании применим для прогнозирования развития септических осложнений при ОП. Снижение уровня ВЭФР сыворотки крови или отсутствие его повышения свидетельствует об утяжелении СВР, неэффективности лечебных мероприятий и имеет неблагоприятное прогностическое значение.

4. Уровень ПКТ при наличии СО достоверно выше, чем у больных без СО, но он не обладает при ОП прогностическим значением, так как не коррелирует с ВЭФР.

5. Тенденцию к увеличению гетерозигот гена *NOS3* в положении 849 *G > T* за счет патологического аллеля *T* можно рассматривать как фактор, влияющий на развитие септических осложнений при остром панкреатите тяжелого течения.

Список литературы

1. Афанасьева А.Н., Одинцова И.Н., Удут В.В. Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 4 – С. 67–71.
2. Роль кавеол и кавеолинов в патогенезе болезней человека / Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, М.А. Хорева, Ю.В. Кореновский // Проблемы клинической медицины. – 2008. № 5-6 – С. 117–124.
3. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антибактериальная терапия. – М.: Литтерра, 2006. – С. 66.
4. Шехтер А.Б. Воспаление, адаптивная регенерация и дисрегенерация (анализ межклеточных взаимодействий) / А.Б. Шехтер, В.В. Серов // Архив патологии. – 1991. – № 7. – С. 7–14.
5. Эндотелиальная дисфункция и полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота при хронических заболеваниях печени / А.П. Щекотова, А.В. Кривцов, И.А. Булатова, Е.Б. Загородских // Современные проблемы науки и образования (электронный журнал). – 2012. – № 2. – URL: <http://www.Science-education.ru/102-6047>.
6. Meigs J.B., Rifai N. Biomarkers of endothelial dysfunction / J.B. Meigs, N. Rifai // JAMA. – 2004. – 297: 1978 – 1986.
7. Nandy D. Growth factor mediated signaling in pancreatic pathogenesis / D. Nandy, D. Mukhopadhyay // Cancers. – 2011. – № 3. – P. 841–871.
8. Safarinejad M. The role of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) T-786C, G894T, and 4a/b gene polymorphisms in

the risk of idiopathic male infertility / M. Safarinejad, N. Shafiei, S. Safarinejad // Molecular Reproduction and Development. – 2010. – Vol. 77. – P. 720–727.

References

1. Afanaseva A.N., Odintsova I.N., Udut V.V. Anesthesiology and reanimatology, 2007, no. pp. 67–71.
2. Vorobeva E.N., Shumakher G.I., Khoreva M.A., Koronovskiy Yu.B.V. Problem of clinical medicine, 2008, no. 5–6, pp. 117–124.
3. Savelev V.S., Gelfand B.R. Abdominal surgery infection: clinic, diagnostic, antibacterial therapy. Moscow: Littera, 2006. 66 p.
4. Shekhter A.B., Serov V.V. Arch. Pathology, 1991, no. 7, pp. 7–14.
5. Shchekotova A.P., Krivtsov A.V., Bulatova I.A., Zagorodskikh E.B. Present Problems of Science and Education, 2012, no. 2, available at: www.Science-education.ru/102-6047.
6. Meigs J.B., Rifai N. JAMA, 2004, vol. 297, pp. 1978–1986.
7. Nandy D., Mukhopadhyay D. Cancers, 2011, no. 3, pp. 841–871.
8. Safarinejad M., Shafiei N., Safarinejad S. Molecular Reproduction and Development, 2010, vol. 77, pp. 720–727.

Рецензенты:

Мухаммадеев И.С., д.м.н., заместитель главного врача по хирургии, ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», г. Пермь;

Устинова О.Ю., д.м.н., профессор кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности Пермского государственного национального исследовательского университета, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 23.08.2013.