

## Диагностика и лечение проявлений эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым острым панкреатитом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии

В.В. Киселев , М.С. Жигалова, С.С. Петриков, Е.В. Клычникова, П.А. Ярцев

Отделение неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

✉ **Контактная информация:** Киселев Владимир Валерьевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Email: [kiselevvv@sklif.mos.ru](mailto:kiselevvv@sklif.mos.ru)

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Острый панкреатит представляет собой асептическое воспаление демаркационного типа, в основе которого лежит некроз ацинарных клеток поджелудочной железы, и ферментную агрессию с последующим расширяющимся некрозом и дистрофией железы, при которых возможно поражение окружающих тканей, а также отдаленных органов и систем и присоединение вторичной гнойной инфекции. Имеется вся связь между активацией коагуляции и выраженностью воспаления. Гиперфузия, гемодилюция, гипотермия и ацидоз вызывают острую коагулопатию. Воспалительный процесс активирует систему коагуляции, уменьшает активность естественных антикоагулянтов и нарушает функционирование системы фибринолиза, тем самым приводя к тромботическим осложнениям.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшение результатов лечения пациентов с тяжелым острым панкреатитом путем выбора оптимального метода экстракорпоральной гемокоррекции и антикоагулянтной терапии.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящее ретроспективно-проспективное исследование были включены 76 пациентов (50 (65,7%) мужчин и 26 (34,2%) женщин) с диагнозом тяжелого острого панкреатита. Для оценки эффективности проводимой терапии пациенты были разделены на две группы. В группу сравнения ( $n=34$ ) на основании ретроспективного анализа историй болезни вошли пациенты, которым проводилась стандартная консервативная терапия. Тяжесть их состояния была оценена по шкалам: APACHE II, SOFA, MARSHALL, Ranson и составила  $16,8 \pm 4,2$ ,  $3,44 \pm 1,32$ ,  $2,6 \pm 0,64$  и  $3,8 \pm 0,52$  балла соответственно. В основную группу ( $n=42$ ) вошли пациенты, которым лечение было дополнено применением препаратов низкомолекулярного гепарина, проведением экстракорпоральной гемокоррекции с включением адсорбции цитокинов совместно с заместительной почечной терапией. Тяжесть состояния пациентов 2-й группы оценивали по шкалам: APACHE II, SOFA, MARSHALL и Ranson, что составило  $16,6 \pm 3,4$ ,  $3,26 \pm 1,24$ ,  $2,5 \pm 0,72$  и  $3,6 \pm 0,48$  балла соответственно.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведения расширенной терапевтической тактики при тяжелом остром панкреатите с использованием сорбционных методов экстракорпоральной гемокоррекции, проведения антикоагулянтной терапии с применением низкомолекулярного гепарина, а также включения в терапевтическую схему солевого энтерального раствора для восстановления пропульсивной функции кишечника удалось снизить частоту гнойно-септических осложнений в 1,6 раза, случаев развития полиорганной недостаточности – в 1,5 раза, а летальность – в 1,7 раза.

### Ключевые слова:

острый панкреатит, эндотелиальная дисфункция, синдром системного воспалительного ответа, активация коагуляции

### Ссылка для цитирования

Киселев В.В., Жигалова М.С., Петриков С.С., Клычникова Е.В., Ярцев П.А. Диагностика и лечение проявлений эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым острым панкреатитом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2023;12(4):538–545. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-4-538-545>

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

### Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время  
АТIII — антитромбин III  
Д-д — Д-димер  
ЗПТ — заместительная почечная терапия  
НМГ — низкомолекулярный гепарин  
ОП — острый панкреатит  
ПА — плазмаферез

ПОН — полиорганная недостаточность  
ССВО — синдром системного воспалительного ответа  
ТОП — тяжелый острый панкреатит  
ФГ — фибриноген  
СРБ — С-реактивный белок  
IL-6 — интерлейкин-6  
PCT — прокальцитонин

## ВВЕДЕНИЕ

Острый панкреатит (ОП) представляет собой асептическое воспаление демаркационного типа, в основе которого лежит некроз ацинарных клеток поджелудочной железы и ферментная агрессия с последующим расширяющимся некрозом и дистрофией железы, при которых возможно поражение окружающих тканей, а также отдаленных органов и систем и присоединение вторичной гнойной инфекции [1]. Имеется связь между активацией коагуляции и выраженностью воспаления [2].

В 2017 г. в Российской Федерации с диагнозом ОП госпитализированы 155 567 человек, в 2018 г. — 153 331 человек. Умерло в 2017 г. 4234 пациента (2,7%), а в 2018 г. — 4231 (2,8%). Оперировано в 2017 г. 17 352 пациента (11,2%), а в 2018 г. — 20 176 (13,2%). Послеоперационная летальность составила соответственно 15,4% и 13,0%. Среди острых заболеваний органов брюшной полости острый панкреатит занимает третье место после острого аппендицита и острого холецистита [3]. Согласно литературным данным, в настоящее время частота заболеваемости в мире составляет 13–45 случаев на 100 000 взрослого населения [4]. При этом уровень заболеваемости в США составляет 50–80 случаев на 1 млн. взрослого населения в год [5]. В Российской Федерации уровень заболеваемости находится в диапазоне от 27 до 50 случаев на 1 млн. взрослого населения в год [6]. Стоит отметить, что ОП и его осложнения приводят к значительным социально-экономическим потерям, которые в развитых странах исчисляются миллиардами долларов в год, поскольку основную долю пациентов составляют люди трудоспособного возраста [3, 4].

Важным патогенетическим аспектом тяжелого острого панкреатита (ТОП) является эндотелиальная дисфункция. Последняя нередко начинается как диффузная активация коагуляции, что еще значительно потенцирует прогрессирование синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), тем самым осложняя течение ОП [2, 7, 8].

Согласно проведенным исследованиям, в ранней фазе острого панкреатита в крови отмечают снижение количества и повышенную активацию тромбоцитов, снижение концентрации естественных антикоагулянтов, вторичную активацию фибринолиза и повышение концентрации продуктов распада фибрина, что коррелирует со значениями маркеров воспаления и тяжестью ОП [9].

При тяжелом течении ОП встречаются классические факторы триады Вирхова, опосредующие прокоагулянтные изменения в компонентах крови, повышение проницаемости сосудистой стенки и снижение скорости кровотока, предрасполагающие к развитию тромботических осложнений [10, 11]. Увеличение в крови концентрации протромбина, фибриногена и Д-димера, снижение концентрации протеина С, антипротромбина III, плазминогена и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена в первые 24 часа от начала абдоминального болевого синдрома были связаны с развитием органной дисфункции. При этом повышение уровня Д-димера и фибриногена в первые сутки от начала заболевания напрямую связаны с риском высокой летальности пациентов с ТОП [10, 12, 13].

Имеется связь между активацией коагуляции и выраженностью воспаления. Гипоперфузия, гемодилюция, гипотермия и ацидоз вызывают острую коагулопатию. Воспалительный процесс активирует систему коагуляции, уменьшает активность естественных антикоагулянтов и нарушает функционирование системы фибринолиза, тем самым приводя к тромботическим осложнениям [12, 14, 15]. Одним из проявлений ССВО является повреждение эндотелия сосудов, клетки которого синтезируют большое количество биологически активных веществ, играющих важную роль во многих процессах в норме и патологии (состоянии гемодинамики, гемостаза, иммунных реакций, регенерации и др.). Существует взаимосвязь механизмов воспаления, коагуляции и эндотелиально-клеточной дисфункции с патофизиологическими реакциями, которые способствуют генерализации инфекционного процесса, что приводит к тяжелому осложнению острого панкреатита — органной дисфункции. При ССВО включается системная активация как свертывающей, так и фибринолитической системы, что в конечном итоге приводит к тромбозу микрососудов и органной дисфункции [15, 16].

Прямая взаимосвязь между нарушениями в системе гемостаза и развитием ССВО является причиной для проведения антикоагулянтной терапии и экстракорпоральных методов гемокоррекции у пациентов с ОП. В Национальных клинических рекомендациях без четкой конкретизации указано проведение дезагрегантной антитромботической терапии, а в качестве экстракорпоральных методов лечения перечислены плазмаферез (ПА) и гемофильтрация. Однако зачастую проведение ПА сопряжено с развитием гипоальбуминемии, что требует неоднократной внутривенной инфузии дорогостоящего раствора альбумина. Согласно литературным данным, проведение ПА в острой фазе ОП нередко приводит к развитию гнойно-септических осложнений в последующем, что связано с неизбежной элиминацией факторов гуморального иммунитета [17, 18].

Все вышесказанное послужило основанием для проведения настоящего исследования, что позволит выбрать оптимальную антикоагулянтную и экстракорпоральную терапию.

**Цель:** улучшение результатов лечения пациентов с ТОП путем выбора оптимального метода экстракорпоральной гемокоррекции и антикоагулянтной терапии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящее ретроспективно-проспективное исследование были включены 76 пациентов (50 (65,7%) мужчин и 26 (34,2%) женщин) с диагнозом ТОП. Средний возраст больных составил 52,6±12,4 года.

Критерии включения:

1. Поступление в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) через 24–72 часа от начала развития абдоминального болевого синдрома.
2. Наличие диагноза ТОП.
3. Возраст 18–80 лет.
4. Оценка по APACHE II более 10 баллов.
5. Оценка по SOFA более 2 баллов.
6. Выраженность синдрома кишечной недостаточности (СКН) не менее 2-й степени.

Критерии исключения:

1. Агональное состояние пациента.
2. Нестабильная гемодинамика (возрастающие дозы вазопрессорной и инотропной поддержки).
3. Наличие конкурирующих заболеваний, обуславливающих тяжесть состояния.
4. Длительный прием антикоагулянтов в анамнезе.
5. Наличие онкологических заболеваний.
6. Наличие аутоиммунных заболеваний.
7. Тяжелые нарушения функции печени.
8. Травмы или оперативные вмешательства в области центральной нервной системы, органов зрения и слуха.
9. Развитие синдрома ДВС (диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови) в рамках индуцированной гепаринной тромбоцитопении.
10. Острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит.
11. Органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная пептическая язва, геморрагический инсульт, церебральная аневризма или церебральная неоплазия).
12. Отказ от лечения.

Для оценки эффективности проводимой терапии пациенты были разделены на две группы.

В группу сравнения ( $n=34$ ) на основании ретроспективного анализа историй болезни вошли пациенты с ТОП, которым проводили стандартную консервативную терапию, включавшую: инфузионную (объем 30–40 мл/кг массы тела с применением преимущественно растворов кристаллоидов), антисекреторную, симптоматическую, антибактериальную терапию (согласно данным микробиологического анализа биологических сред с определением чувствительности к антибактериальным препаратам), эпидуральную анальгезию, энтеральную поддержку (кишечная деконтаминация, назначение минимального энтерального питания в объеме не более 300 мл изокалорической питательной смеси со скоростью введения 30 мл/час), антикоагулянтную терапию с применением нефракционированного гепарина, проведение экстракорпоральных методов гемокоррекции с применением плазмафереза и продленных методов заместительной почечной терапии (ЗПТ). Тяжесть состояния была оценена по шкалам: *APACHE II*, *SOFA*, *MARSHALL* и *Ranson*, составив соответственно 16,8±4,2, 3,44±1,32, 2,6±0,64, 3,8±0,52 балла (табл. 1).

В основную группу ( $n=42$ ) вошли пациенты с ТОП, которым лечение было дополнено применением низкомолекулярного гепарина (НМГ) — бемипарина натрия (молекулярная масса 3000–4200 Да) и проведением комбинированных экстракорпоральных методов гемокоррекции: гемоадсорбция цитокинов с продленной вено-венозной гемодиализацией. Тяжесть состояния пациентов этой группы оценивали по шкалам: *APACHE II*, *SOFA*, *MARSHALL* и *Ranson*, что соответственно составило 16,6±3,4, 3,26±1,24, 2,5±0,72, 3,6±0,48 балла (см. табл. 1).

У пациентов обеих групп были оценены следующие показатели: АЧТВ, уровень в крови фибриногена (ФГ), Д-димера, антитромбина III (АТIII), интерлейкина-6 (IL-6), С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (PCT). Исследования состояния системы гемостаза производили на автоматическом коагулометре "ACL TOP-700" (Instrumentation laboratory, США) реагентами фирмы "Instrumentation laboratory" (США).

Таблица 1

**Оценка тяжести состояния пациентов с тяжелым острым панкреатитом**

Table 1

Assessment of the severity of the condition of patients with severe acute pancreatitis

Шкала	Группа сравнения ( $n=34$ )	Основная группа ( $n=42$ )
<i>APACHE II</i>	16,8±4,2	16,6±3,4
<i>SOFA</i>	3,44±1,3	3,26±1,24
<i>MARSHALL</i>	2,6±0,64	2,5±0,72
<i>Ranson</i>	3,8±0,52	3,6±0,48

Исследования выполняли на 1-е, 3-и, 7-е и 10-е сутки пребывания больных в ОРИТ.

Все пациенты были стандартизированы по возрасту, полу и сопутствующей патологии. Статистический анализ проводили при помощи программ *Statistica 10.0* и *MS Excel*. Для каждого вариационного ряда рассчитывали среднее значение ( $M$ ), среднее квадратичное отклонение ( $\sigma$ ) — для значений нормального распределения, медиану ( $Me$ ), квартиль 25% ( $Q1$ ) и квартиль 75% ( $Q3$ ) — для значений распределения, имеющего отклонения от нормального закона. Для уточнения применимости параметрического инструментария провели оценку соответствия распределения переменных нормальному при помощи критерия Шапиро–Уилка. По результатам данного анализа было выявлено, что параметрические критерии сравнения неприменимы. Исследуемые группы сопоставляли между собой с применением рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису, а также  $U$ -критерия Манна–Уитни (для парных сравнений). Корреляционную связь оценивали с расчетом коэффициента корреляции Спирмена. При оценке статистической значимости различий и изменений в качестве порогового значения было принято значение  $p$  менее 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

При оценке результатов коагулологического и иммунологического исследований (табл. 2) у пациентов обеих групп было отмечено повышение уровней в крови ФГ (рис. 1 А), Д-димера (рис. 1 С), а также провоспалительных маркеров (рис. 1 E–G) на 1-е сутки. Увеличение уровня данных показателей достигало максимума на 3-и сутки динамического наблюдения. К 7-м суткам обращало на себя внимание статистически значимое снижение содержания АТ III (рис. 1 D) и повышение уровня маркеров воспаления у пациентов группы сравнения. В то же время в основной группе на 7-е сутки динамического наблюдения в результате включения в комплексную интенсивную терапию сорбционных методик экстракорпоральной гемокоррекции и профилактики тромбогеморрагических осложнений было зафиксировано статистически значимое снижение уровней ФГ (рис. 1 А), Д-димера (рис. 1 С), СРБ (рис. 1 E), PCT (рис. 1 F) и IL-6 (рис. 1 G). У пациентов группы сравнения на фоне проведения стандартной консервативной терапии тенденция к снижению уровня медиаторов воспаления, продуктов фибринолиза и повышению концентрации АТ III (1D) отмечалась только к 10-м суткам. При этом у пациентов основной группы сохранялась положительная динамика, заключающаяся в статистически значимом снижении уровней ФГ (рис. 1 А) и Д-димера (рис. 1 С),

а уровни АТ III (1D) и PCT (рис. 1 F) при этом достигали нормальных значений. Статистически значимых изменений уровня АЧТВ не отмечалось за весь период исследования (рис. 1 B).

Развитие гнойно-септических осложнений среди пациентов группы сравнения регистрировалось в 41,2% случаев, полиорганная недостаточность (ПОН) —

в 32,3%. Летальность составила 23,5%. В результате расширенной комплексной терапии развитие гнойно-септических осложнений в основной группе составило 26,2% ( $p=0,17$ ), ПОН — 21,4% ( $p=0,28$ ), а летальность была равна 14,3% ( $p=0,3$ ) (рис. 2).

Несмотря на отсутствие статистически значимых, полученные результаты свидетельствуют о том, что

Таблица 2

## Лабораторные результаты пациентов, Me (Q1; Q3)

Table 2

## Laboratory results in patients during treatment in dynamics, Me (Q1; Q3)

Показатель	Группа	Сутки			
		1-е	3-и	7-е	10-е
АЧТВ	сравнения	27,3 (24,3; 32,1)	29,7 (24,3; 32,1)	27,8 (19,3; 29,4)	27,45 (26,2; 31,5)
	основная	30,0 (25,7; 32,8)	31,4 (28,6; 34,4)	28,4 (26,2; 29,4)	26,3 (24,7; 28,8)
АТIII	сравнения	89,4 (78,0; 99,6)	74,2 (56,5; 87,9)	72,3 (52,4; 84,6)	80,0 (74,9; 91,2)
	основная	86,4 (76,4; 100,7)	76,1 (64,6; 94,1)	99,4 (92,6; 106,7) **	107,2 (93,7; 113) **
ФГ	сравнения	4,4 (3,9; 5,1)	5,8 (5,3; 6,6)	5,6 (5,2; 6,8)	5,1 (4,9; 6,3)
	основная	4,9 (4,2; 5,1)	4,7 (3,1; 5,9)	3,8 (2,8; 5,1) **	2,6 (1,8; 5,2) ***
Д-димер	сравнения	3,8 (2,5; 4,9)	5,2 (3,3; 5,9)*	4,9 (4,7; 6,1)	4,8 (3,1; 5,6)
	основная	3,2 (2,4; 4,7)	5,0 (3,3; 6,7)	3,2 (2,1; 4,2) **	1,5 (1,1; 2,1) ***
СРБ	сравнения	125,9 (98,4; 195,1)	165,2 (130,9; 231,7)*	193,9 (100,1; 280,4) **	134,5 (79,9; 191,4) *
	основная	129,7 (96,4; 171,0)	151 (128; 256,0)	100,6 (92,4; 262,0) ***	59,9 (44,9; 81,0) ***
PCT	сравнения	0,6 (0,4; 1,2)	1,4 (0,8; 4,7)	2,3 (0,3; 2,8) **	2,1 (0,3; 2,2) *
	основная	0,4 (0,3; 0,9)	0,8 (0,4; 1,2)*, *	0,3 (0,2; 0,4) **	0,2 (0,1; 0,4) ***
IL-6	сравнения	78,1 (67,0; 90,3)	151,8 (119,3; 199,8) *	164,9 (124,9; 187,5) *	110,1 (63,9; 120,3) *
	основная	76,3 (67,0; 84,0)	115,7 (76,4; 175,1)*	54,9 (41,5; 101,0) **	50,1 (43,0; 54,6) ***

Примечания: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с исходными данными; • —  $p < 0,05$  в сравнении с 3-ми сутками; \* —  $p < 0,05$  в сравнении с 7-ми сутками, ♦ —  $p < 0,05$  по отношению к данным группы сравнения. АТIII — антитромбин III; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; PCT — прокальцитонин; ФГ — фибриноген;

Notes: \* —  $p < 0,05$  in comparison with the original data; • —  $p < 0,05$  compared to day 3; \* —  $p < 0,05$  in comparison with the 7th day, ♦ —  $p < 0,05$  in relation to with the data of the comparison group. AT III — antithrombin III; АЧТВ — activated partial thromboplastin time; PCT — procalcitonin; ФГ — fibrinogen; СРБ — C-reactive protein; IL-6 — interleukin-6

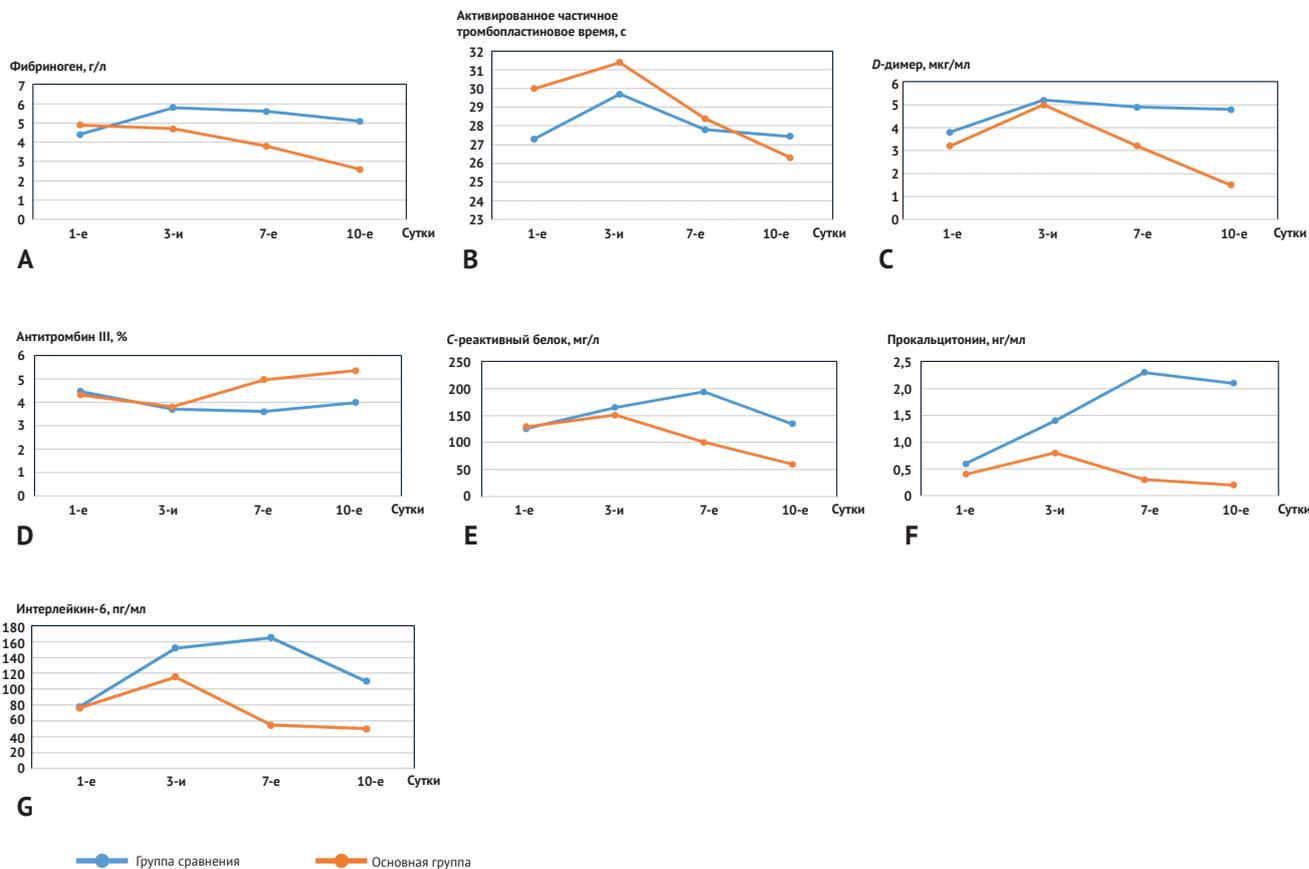


Рис. 1. Динамика лабораторных показателей в зависимости от вида терапии  
Fig. 1. Dynamics of laboratory parameters depending on the therapy type



Рис. 2. Результаты лечения тяжелого острого панкреатита в отобранных группах пациентов  
 Fig. 2. Outcomes of treatment for SAP in the selected groups of patients

включение в комплексную интенсивную терапию сорбционных методик экстракорпоральной гемокоррекции и препаратов НМГ для профилактики тромбгеморрагических осложнений способствует снижению частоты гнойно-септических осложнений в 1,6 раза, случаев развития ПОН — в 1,5 раза, а летальности — в 1,7 раза (рис. 2).

Для оценки выраженности взаимосвязи между ССВР и системой гемостаза была исследована корреляция между изменениями параметров гемостаза и маркеров воспаления (табл. 3)

Как видно из таблицы, между изменением АЧТВ и концентрацией воспалительных маркеров отмечается слабая корреляционная связь. Умеренная связь установлена между снижением уровня АТ III и его повышением для СРБ, РСТ и IL-6 на 3-и сутки динамического наблюдения, заметная взаимосвязь, заключающаяся в повышении уровня естественного антикоагулянта и снижении иммунологических показателей, была зафиксирована на 7-е и 10-е сутки наблюдения в ОРИТ. Заметная корреляционная связь отмечалась между изменениями концентраций ФГ, Д-димера, СРБ и РСТ на 3-и сутки, при этом коэффициент корреляции Спирмена между ФГ, Д-димером и повышением уровня IL-6 оценивался как высокий. Высокая взаимосвязь отмечалась между данными показателями на 7-е сутки пребывания в ОРИТ. К 10-м суткам высокая корреляция наблюдалась между снижением уровней ФГ, Д-димера, уровнями СРБ и IL-6, заметная связь отмечалась между данными показателями гемостаза и уровнем РСТ.

Таким образом, полученные данные статистического корреляционного анализа свидетельствуют о тесной взаимосвязи выраженности ССВР и нарушений в системе гемостаза, что, вероятно, способствует в дальнейшем развитию тромботических осложнений и органной дисфункции у данных больных.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В ходе проведенного исследования у пациентов обеих групп отмечалось статистически значимое повышение уровней в крови ФГ, Д-димера, снижение уровня АТ III и повышение уровней провоспалительных маркеров. Также была установлена корреляционная связь (коэффициент Спирмена 0,4–0,9) между

Таблица 3

**Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между изменениями концентраций показателей коагуляции и провоспалительных цитокинов**

Table 3

**Spearman’s rank correlation coefficient between changes in the concentrations of coagulation parameters and proinflammatory cytokines**

Показатели	Сутки		
	3-и	7-е	10-е
АЧТВ–СРБ	0,4	0,3	0,2
АЧТВ–РСТ	0,1	0,3	0,3
АЧТВ–IL-6	0,2	0,4	0,3
АТIII–СРБ	-0,4	-0,6	-0,5
АТIII–РСТ	-0,4	-0,6	-0,4
АТIII–IL-6	-0,5	-0,5	-0,4
ФГ–СРБ	0,6	0,8	0,7
ФГ–РСТ	0,6	0,7	0,5
ФГ–IL-6	0,7	0,9	0,7
Д-димер–СРБ	0,6	0,7	0,7
Д-димер–РСТ	0,5	0,7	0,6
Д-димер–IL-6	0,7	0,9	0,7

Примечания: АТIII – антитромбин III; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; РСТ – прокальцитонин; ФГ – фибриноген; СРБ – С-реактивный белок; IL-6 – интерлейкин-6  
 Notes: AT III – antithrombin III; AЧТВ – activated partial thromboplastin time; PCT – procalcitonin; ФГ – fibrinogen; СРБ – C-reactive protein; IL-6 – interleukin-6

изменением уровня параметров системы гемостаза и маркерами воспаления.

В результате предпринятой расширенной терапевтической тактики тяжелого острого панкреатита с использованием сорбционных методов экстракорпоральной гемокоррекции, проведением антикоагулянтной терапии с применением низкомолекулярных гепаринов, а также включением в терапевтическую схему солевого энтерального раствора для восстановления пропульсивной функции кишечника удалось снизить частоту гнойно-септических осложнений в 1,6 раза, случаев развития полиорганной недостаточности — в 1,5 раза, а летальность — в 1,7 раза.

**Выводы**

1. Включение в комплексную терапию тяжелого острого панкреатита препаратов низкомолекулярного гепарина позволило статистически значимо снизить уровни в крови фибриногена ( $p=0,036$ ) и Д-димера ( $p=0,043$ ) к 7-м суткам наблюдения в отделении реанимации и интенсивной терапии.
2. Использование методов адсорбции цитокинов позволило статистически значимо снизить уровень в крови маркеров воспаления — С-реактивного белка ( $p=0,04$ , статистически значимо), прокальцитонина ( $p<0,01$ , статистически значимо) и интерлейкина-6 ( $p=0,31$ ) к 7-м суткам пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.
3. Установлена высокая корреляционная взаимосвязь (коэфф. Спирмена 0,7–0,9) между концентрацией показателей гемостаза (фибриноген, Д-димер) и провоспалительных цитокинов у пациентов с тяжелым острым панкреатитом.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Киселев В.В., Жигалова М.С., Клычникова Е.В. Применение препаратов низкомолекулярного гепарина у пациентов с острым панкреатитом. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2021;4(2):9–12. <https://doi.org/10.34852/GM3CVKG.2021.35.47.003>
2. Багненко С.Ф., Краснорогов В.Б., Гольцов В.Р. Возможности использования плазмафереза при остром тяжелом панкреатите. *Анналы хирургической гепатологии*. 2007;12(1):15–22.
3. Киселев В.В., Жигалова М.С., Клычникова Е.В. Взаимодействие между воспалительным процессом и нарушениями в системе гемостаза у больных с острым тяжелым панкреатитом. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2021;4(1):10–16. <https://doi.org/10.34852/GM3CVKG.2021.50.48.002>
4. Колотильщиков А.А. Выбор способа секвестрации в лечении больных панкреонекрозом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2021. URL: [file:///C:/Users/biblioteka/Downloads/avtoreferat\\_itog\\_pdf1638274624.pdf](file:///C:/Users/biblioteka/Downloads/avtoreferat_itog_pdf1638274624.pdf) [Дата обращения 24 ноября 2023]
5. Марухов А.В., Хорошилов С.Е., Захаров М.В., Никулин А.В., Чубченко Н.В. Применение экстракорпоральной детоксикации в комплексном лечении тяжелого острого панкреатита. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;5(5):23–29. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202005123>
6. Новиков С.В., Рогаль М.Л. Эволюция классификации тяжести острого панкреатита (обзор литературы). *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2021;2(2):3–11.
7. Ревিশвили А.Ш., Кубышкин В.А., Затевахин И.И., Багненко С.Ф., Полушин Ю.С., Майстренко Н.А. и др. (рабочая группа). *Клинические рекомендации. Острый панкреатит*. 2020. URL: <http://общество-хирургов.рф/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/ostryi-pankreatit-versija-sentjabr-2020.html> [Дата обращения 24 ноября 2023]
8. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2529–2543. PMID: 32654082 <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05275-1>
9. Alberts C, Alsfasser G. Severe Acute Pancreatitis – How Conservative Can We Be? *Visceral Medicine*. 2018;34(6):432–434. PMID: 30675488 <https://doi.org/10.1159/000494097>
10. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology*. 2020;158(1):67–75. PMID: 31479658 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.064>
11. Birkbeck R, Humm K, Cortellini S. A review of hyperfibrinolysis in cats and dogs. *J Small Anim Pract*. 2019;60(11):641–655. PMID: 31608455 <https://doi.org/10.1111/jsap.13068>
12. Branchford BR, Carpenter SL. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Front Pediatr*. 2018;6:142. PMID: 29876337 <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00142>
13. Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, Olszanecki R, Drożdż R, Kuśnierz-Cabala B. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):354. PMID: 28208708 <https://doi.org/10.3390/ijms18020354>
14. Foley JH, Conway EM. Cross Talk Pathways Between Coagulation and Inflammation. *Circ Res*. 2016;118(9):1392–1408. PMID: 27126649 <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306853>
15. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(9):1358–1364. PMID: 32467443 <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004458>
16. Mukhopadhyay S, Johnson TA, Duru N, Buzza MS, Pawar NR, Sarkar R, et al. Fibrinolysis and Inflammation in Venous Thrombus Resolution. *Front Immunol*. 2019;10:1348. eCollection 2019. PMID: 31258531 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01348>
17. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, Walborn A, Patel P, Fareed J, et al. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(9 suppl):8S–28S. PMID: 30296833 <https://doi.org/10.1177/1076029618806424>
18. Patel P, Walborn A, Rondina M, Fareed J, Hoppensteadt D. Markers of Inflammation and Infection in Sepsis and Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619843338. PMID: 30991817 <https://doi.org/10.1177/1076029619843338>
1. Kiselev VV, Zhigalova MS, Klychnikova EV. Use of Low-Molecular-Weight Heparin Preparations in Patients with Acute Pancreatitis. *Hospital Medicine: Science and Practice*. 2021;4(2):9–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.34852/GM3CVKG.2021.35.47.003>
2. Bagnenko SF, Krasnorofov VB, Goltsov VR. Plasmapheresis Application Opportunities in Acute Necrotizing Pancreatitis. *Annals of HPB Surgery*. 2007;12(1):15–22. (In Russ.)
3. Kiselev VV, Zhigalova MS, Klychnikova EV. The Interaction Between the Systemic Inflammatory Response and Disorders in the Hemostasis System in Patients with Acute Heavy Pancreatitis. *Hospital Medicine: Science and Practice*. 2021;4(1):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.34852/GM3CVKG.2021.50.48.002>
4. Kolotil'shchikov AA. Выбор способа секвестрации в лечении больных панкреонекрозом: Cand. med. sci. diss. synopsis. Moscow; 2021. Available at: <https://search.rsl.ru/tu/record/01010970175> [Accessed Nov 24, 2023]
5. Marukhov AV, Khoroshilov SE, Zakharov MV, Nikulin AV, Chubchenko NV. Extracorporeal detoxification in complex treatment of severe acute pancreatitis. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020;5(5):23–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202005123>
6. Novikov SV, Rogal ML. Evolution of the Classification of Severity of Acute Pancreatitis. Review. *Herald of Surgical Gastroenterology*. 2021;2(2):3–11. (In Russ.)
7. Revishvili ASH, Kubyskhin VA, Zatevakhin II, Bagnenko SF, Polushin YuS, Maystrenko NA, et al. *Klinicheskie rekomendatsii. Ostryi pankreatit*. 2020. (In Russ.) Available at: <http://xn---9sdbbejx7bduahou3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/ostryi-pankreatit-versija-sentjabr-2020.html> [Accessed Nov 24, 2023]
8. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2529–2543. PMID: 32654082 <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05275-1>
9. Alberts C, Alsfasser G. Severe Acute Pancreatitis – How Conservative Can We Be? *Visceral Medicine*. 2018;34(6):432–434. PMID: 30675488 <https://doi.org/10.1159/000494097>
10. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology*. 2020;158(1):67–75. PMID: 31479658 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.064>
11. Birkbeck R, Humm K, Cortellini S. A review of hyperfibrinolysis in cats and dogs. *J Small Anim Pract*. 2019;60(11):641–655. PMID: 31608455 <https://doi.org/10.1111/jsap.13068>
12. Branchford BR, Carpenter SL. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Front Pediatr*. 2018;6:142. PMID: 29876337 <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00142>
13. Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, Olszanecki R, Drożdż R, Kuśnierz-Cabala B. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):354. PMID: 28208708 <https://doi.org/10.3390/ijms18020354>
14. Foley JH, Conway EM. Cross Talk Pathways Between Coagulation and Inflammation. *Circ Res*. 2016;118(9):1392–1408. PMID: 27126649 <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306853>
15. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(9):1358–1364. PMID: 32467443 <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004458>
16. Mukhopadhyay S, Johnson TA, Duru N, Buzza MS, Pawar NR, Sarkar R, et al. Fibrinolysis and Inflammation in Venous Thrombus Resolution. *Front Immunol*. 2019;10:1348. eCollection 2019. PMID: 31258531 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01348>
17. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, Walborn A, Patel P, Fareed J, et al. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(9 suppl):8S–28S. PMID: 30296833 <https://doi.org/10.1177/1076029618806424>
18. Patel P, Walborn A, Rondina M, Fareed J, Hoppensteadt D. Markers of Inflammation and Infection in Sepsis and Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619843338. PMID: 30991817 <https://doi.org/10.1177/1076029619843338>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

- Киселев Владимир Валерьевич** кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;  
<https://orcid.org/0000-0002-0170-7775>, [kiselevvv@sklif.mos.ru](mailto:kiselevvv@sklif.mos.ru);  
 35%: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование текста статьи
- Жигалова Мария Сергеевна** кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;  
<https://orcid.org/0000-0003-4520-1124>, [zhigalovams@sklif.mos.ru](mailto:zhigalovams@sklif.mos.ru);  
 30%: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, подготовка и редактирование текста статьи
- Петриков Сергей Сергеевич** член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;  
<https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, [petrikovss@sklif.mos.ru](mailto:petrikovss@sklif.mos.ru);  
 15%: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование текста статьи
- Клычникова Елена Валерьевна** кандидат медицинских наук, заведующая клинико-биохимической лабораторией экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;  
<https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>, [klychnikovaev@sklif.mos.ru](mailto:klychnikovaev@sklif.mos.ru);  
 10%: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование текста статьи
- Ярцев Петр Андреевич** доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным отделением неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;  
<https://orcid.org/0000-0003-1270-5414>, [yartsevpa@sklif.mos.ru](mailto:yartsevpa@sklif.mos.ru);  
 10%: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование текста статьи

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

## Diagnosis and Treatment of Manifestations of Endothelial Dysfunction in ICU Patients with Severe Acute Pancreatitis

V.V. Kiselev , M.S. Zhigalova, S.S. Petrikov, E.V. Klychnikova, P.A. Yartsev

Department of Emergency Surgery  
 N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine  
 3, Bolshaya Sukharevskaya Sq., 129090, Moscow, Russian Federation

✉ **Contacts:** Vladimir V. Kiselev, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: [kiselevvv@sklif.mos.ru](mailto:kiselevvv@sklif.mos.ru)

**BACKGROUND** Acute pancreatitis is an aseptic inflammation of the demarcation type based on necrosis of pancreatic acinar cells, and enzymatic aggression, followed by expanding necrosis and dystrophy of the gland, in which damage to surrounding tissues, as well as distant organs and systems, and the addition of a secondary purulent infection are possible. An important pathogenetic aspect of the severe course of acute pancreatitis is endothelial dysfunction. The latter often begins as a diffuse activation of coagulation, which further potentiates the progression of the systemic inflammatory response syndrome and, thereby, complicates the course of acute pancreatitis. There is a connection between the activation of coagulation and the severity of inflammation. Traumatic tissue injury, followed by hypoperfusion, hemodilution, hypothermia, and acidosis cause acute post-traumatic coagulopathy. The inflammatory process activates the coagulation system, reduces the activity of natural anticoagulants and disrupts the functioning of the fibrinolytic system, thereby leading to thrombosis.

**AIM OF STUDY** Improving the results of treatment of patients with severe acute pancreatitis by choosing the optimal method of extracorporeal hemocorrection and anticoagulant therapy.

**MATERIAL AND METHODS** The present retrospective-prospective study included 76 patients (50 (65.7%) men and 26 (34.2%) women) diagnosed with severe acute pancreatitis. To assess the effectiveness of the therapy, the patients were divided into 2 groups: the control group (n=34), based on the retrospective analysis of case histories, included patients who received standard conservative therapy. The severity of the condition was assessed using APACHE II, SOFA, MARSHALL and Ranson scales, and amounted to 16.8±4.2, 3.44±1.32, 2.6±0.64, 3.8±0.52 points, respectively. The main group (n=42) included patients whose treatment was supplemented with the use of low molecular weight heparin preparations, extracorporeal methods of hemocorrection with the inclusion of cytokine adsorption together with renal replacement therapy. The severity of the condition of the 2nd group's patients was assessed using APACHE II, SOFA, MARSHALL and Ranson scales, and amounted to 16.6±3.4, 3.26±1.24, 2.5±0.72, 3.6±0.48 points, respectively.

**CONCLUSION** As a result of expanded therapeutic tactics for severe acute pancreatitis (SAP) using sorption methods of extracorporeal hemocorrection, anticoagulant therapy with low molecular weight heparin, as well as the inclusion of saline enteral solution in the therapeutic regimen to restore intestinal propulsive function, it was possible to reduce the number of purulent-septic complications by 1.6 times, cases of development of multiple organ failure by 1.5 times, and mortality by 1.7 times.

**Keywords:** acute pancreatitis, endothelial dysfunction, systemic inflammatory response syndrome, coagulation activation

**For citation** Kiselev VV, Zhigalova MS, Petrikov SS, Klychnikova EV, Yartsev PA. Diagnosis and Treatment of Manifestations of Endothelial Dysfunction in ICU Patients with Severe Acute Pancreatitis. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2023;12(4):538–545. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-4-538-545> (in Russ.)

**Conflict of interest** Author declare lack of the conflicts of interests

**Acknowledgments, sponsorship** The study has no sponsorship

## Affiliations

- Vladimir V. Kiselev Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <https://orcid.org/0000-0002-0170-7775>, [kiselevvv@sklif.mos.ru](mailto:kiselevvv@sklif.mos.ru); 35%, development of the study's concept and design, analysis of data obtained, text editing
- Maria S. Zhigalova Candidate of Medical Sciences, Researcher, Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <https://orcid.org/0000-0003-4520-1124>, [zhigalovams@sklif.mos.ru](mailto:zhigalovams@sklif.mos.ru); 30%, development of the study's concept and design, analysis of data obtained, text preparation and editing
- Sergey S. Petrikov Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences, Director, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, [petrikovss@sklif.mos.ru](mailto:petrikovss@sklif.mos.ru); 15%, development of the study's concept and design, analysis of data obtained, text editing
- Elena V. Klychnikova Candidate of Medical Sciences, Head, Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Research Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>, [klychnikovaev@sklif.mos.ru](mailto:klychnikovaev@sklif.mos.ru); 10%, development of the study's concept and design, analysis of data obtained, text editing
- Petr A. Yartsev Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Scientific Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <https://orcid.org/0000-0003-1270-5414>, [yartsevpa@sklif.mos.ru](mailto:yartsevpa@sklif.mos.ru); 10%, development of the study's concept and design, analysis of data obtained, text editing

**Received on 09.02.2023****Review completed on 13.02.2023****Accepted on 26.09.2023****Поступила в редакцию 09.02.2023****Рецензирование завершено 13.02.2023****Принята к печати 26.09.2023**