

© Коллектив авторов, 2022  
УДК 616.37-002.2.4-089:616.9  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17010>  
ISSN – 2073-8137

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ

Э. Х. Байчоров<sup>1,2</sup>, В. А. Батурин<sup>1</sup>, Н. С. Ганджа<sup>3</sup>, Р. Р. Байрамуков<sup>2</sup>,  
Ш. Р. Салпагаров<sup>2</sup>, О. В. Зинченко<sup>1,3</sup>, В. В. Гобеджишвили<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет,  
Российская Федерация

<sup>2</sup> Краевая клиническая больница, Ставрополь, Российская Федерация

<sup>3</sup> Городская клиническая больница № 2, Ставрополь, Российская Федерация

<sup>4</sup> Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

## PREDICTION OF THE DEVELOPMENT OF INFECTIOUS COMPLICATIONS WITH PANCRONECROSIS

Baychorov E. Kh.<sup>1,2</sup>, Baturin V. A.<sup>1</sup>, Gandzha N. S.<sup>3</sup>, Bairamukov R. R.<sup>2</sup>,  
Salpagarov Sh. R.<sup>2</sup>, Zinchenko O. V.<sup>1,3</sup>, Gobedzhishvili V. V.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University, Russian Federation

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

<sup>3</sup> Cityclinical hospital № 2, Stavropol, Russian Federation

<sup>4</sup> I. M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Russian Federation

Диагностика, профилактика и лечение инфицированного панкреонекроза являются дискуссионной и не до конца решенной проблемой панкреатологии. Используемая на сегодняшний день традиционная лабораторно-инструментальная диагностика позволяет установить диагноз инфицированного панкреонекроза, выявить его осложнения, как правило, на поздних стадиях развития гнойно-воспалительного процесса, что не дает возможности для своевременной коррективной лечебной тактики.

Проводилось исследование концентрации фермента Ubiquitin Protein Ligase E3 в плазме крови у больных с острым панкреатитом, параллельно с этим оценивалась тяжесть состояния пациентов по шкале LODS. Определяется корреляционная связь между формой панкреонекроза и повышением концентрации данного фермента в динамике заболевания. Увеличение уровня Ubiquitin Protein Ligase E3 свидетельствует о переходе стерильного панкреонекроза (СПН) в инфицированный панкреонекроз (ИПН).

*Ключевые слова:* инфицированный панкреонекроз, тяжесть течения, прогнозирование, диагностика, Ubiquitin Protein Ligase E3

Diagnosis, prevention and treatment of infected pancreatic necrosis is a debatable and not fully resolved problem of pancreatology. The traditional laboratory and instrumental diagnostics used today makes it possible to establish the diagnosis of infected pancreatic necrosis, to identify its complications, as a rule, at the later stages of the purulent-inflammatory process development, which does not allow timely adjustment of treatment tactics.

The concentration of the Ubiquitin Protein Ligase E3 enzyme in the blood plasma of patients with acute pancreatitis was studied, the severity of the patients' condition was assessed using the LODS scale. It was determined the correlation between the form of pancreatic necrosis and the increasing of this enzyme concentration in the dynamics of the disease. An increase in the level of Ubiquitin Protein Ligase E3 indicates the transition of SPN to IPN.

*Keywords:* infected pancreatic necrosis, severity of course, prognosis, diagnosis, Ubiquitin Protein Ligase E3

**Для цитирования:** Байчоров Э. Х., Батурин В. А., Ганджа Н. С., Байрамуков Р. Р., Салпагаров Ш. Р., Зинченко О. В., Гобеджишвили В. В. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(1):6-9.  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17010>

**For citation:** Baychorov E. Kh., Baturin V. A., Gandzha N. S., Bairamukov R. R., Salpagarov Sh. R., Zinchenko O. V., Gobedzhishvili V. V. PREDICTION OF THE DEVELOPMENT OF INFECTIOUS COMPLICATIONS WITH PANCRONECROSIS. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(1):6-9. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17010> (In Russ.)

ИПН – инфицированный панкреонекроз  
КТ – компьютерная томография  
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации  
ОП – острый панкреатит  
ПН – панкреонекроз  
СПН – стерильный панкреонекроз  
СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование  
LODS – Logistic Organ Dysfunction System (система логистической дисфункции органов)  
UBR1 – Ubiquitin Protein Ligase E3 Component N-Recognin 1 (убиквитин протеин лигаза, компонент E3, N-распознаватель 1)

**О**стрый панкреатит (ОП) является одной из самых сложных и актуальных проблем в urgentной хирургии. Заболеваемость ОП регистрируется от 4,9 до 73,4 случаев на 100 000 населения по всему миру [1, 2]. Панкреонекроз в Российской Федерации наблюдается у 20–40 % заболевших [3, 4], а развитие абсцессов и флегмон в парапанкреатической клетчатке стало встречаться в три раза чаще [4, 5]. Общая летальность при деструктивном панкреатите остается высокой и составляет 24–60 %, послеоперационная летальность достигает 70 % и выше [1, 4, 5].

На фоне очагов некроза для ранней диагностики инфицированного панкреонекроза используются традиционные клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования, которые позволяют во многих случаях установить диагноз на поздних стадиях развития заболевания [3, 6]. Возможности ультразвукового исследования и компьютерной томографии часто ограничены из-за топографической особенности расположения поджелудочной железы в забрюшинном пространстве. На сегодняшний день не предложен ни один критерий, позволяющий клиницистам своевременно определить время перехода стерильного панкреонекроза в инфицированный, а также установить степень деструкции ткани поджелудочной железы.

К нефункциональным относят те ферменты, которые высвобождаются из клеток при некрозе (в связи с нарушением целостности клеток) и воспалении (в связи с нарушением проницаемости мембран). Они выполняют функции внутри клетки, у здорового человека активность их в плазме низкая и достаточно постоянная. Повышение активности в крови нефункциональных ферментов можно использовать для прогнозирования течения воспалительных заболеваний поджелудочной железы, при этом более информативным маркером является тканеспецифический фермент UBR1 – Ubiquitin Protein Ligase E3 (лигаза), являющийся центральным детерминантом процесса убиквитинирования на клеточном уровне, дефекты которого приводят к развитию различных патологических процессов [7].

Цель исследования: сравнить динамику изменения концентрации Ubiquitin Protein Ligase E3 и показателей шкалы LODS, оценить их прогностическую значимость для раннего выявления трансформации стерильного панкреонекроза (СПН) в инфицированный панкреонекроз (ИПН).

**Материал и методы.** Анализ результатов лечения и диагностики 46 больных с деструктивными формами панкреатита проводился в стационарах двух лечебных учреждений города за период с 2015 по 2018 год. Исследование проведено в 2 группах пациентов – со СПН и ИПН в динамике заболевания.

Критерии включения – пациенты со СПН и ИПН старше 18 лет. Критерии исключения – отечный интерстициальный панкреатит, а также отказ больных от участия в исследовании.

Объективную оценку тяжести состояния больных со СПН в динамике трансформации в ИПН осуществляли лабораторными методами исследования сы-

воротки крови (показатели общего анализа крови, ЛИИ, уровни  $\alpha$ -амилазы крови, СРБ), а также определяли концентрацию фермента Ubiquitin Protein Ligase E3 (UBR1) методом ИФА наборами «Ubiquitin Protein Ligase E3 Component N-Recognin 1» (Cloud-Clone Corp., USA) на автоматическом анализаторе «Lazurite» (Dynex Technologies, USA). Для объективной оценки тяжести состояния больных СПН в динамике заболевания использовали шкалу LODS. УЗИ органов брюшной полости выполняли с помощью сонолайнеров SAL 77A «Tochiba» и SSD 500 «Aloka» (Япония), компьютерную томографию выполняли по показаниям на аппаратах Tomoskan M-EG «Philips-Analogic» (Германия) и Toshiba Aquilion 64 среза (Япония). Для выявления инфицирования стерильного панкреонекроза использовали логистическую модель оценки дисфункции органов – шкалу LODS.

Так как чувствительность используемого анализа для определения уровня UBR1 в крови составляет 0,055 нг/мл, этот показатель взят за точку отсчета [8].

У 27 (58,6 %) больных процесс был купирован в фазе стерильного панкреонекроза, у 19 (41,3 %) – некротический процесс осложнился инфицированным панкреонекрозом.

Забор крови проводился до начала приема лекарственных препаратов и оперативных вмешательств. На фоне комплексной консервативной терапии выполнялись хирургические вмешательства, включающие санацию очагов некроза с использованием минимально инвазивных и традиционных методов.

«Началом исследования» считалась верификация у больных диагноза СПН. Определение тяжести состояния пациентов осуществлялось по динамике изменения уровня UBR1 в крови с выведением среднестатистических показателей одновременно с интегральной оценкой по шкале LODS в сроки 7, 11, 15 и 19 суток.

Статистическая обработка выполнена с использованием программ «Statistica 6.0» («StatSoft», США). Качественные показатели сравнивались с использованием точного критерия Фишера. Для количественных показателей определяли нормальность распределения, рассчитывая значения асимметрии и эксцесса. Оценка статистической достоверности различий между группами проведена с использованием t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении). Значимость различий принималась при достоверной вероятности  $p < 0,05$ .

Исследования проведены в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (Хельсинки, 1964 г.), протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

**Результаты и обсуждение.** Оценка состояния больных по шкале LODS выявила, что на начало исследования в 1-й группе больных со СПН большинство пациентов получили 2–4 балла (табл. 1). Аналогичным образом распределились и больные во 2-й группе с ИПН: у большинства пациентов состояние было оценено в 2–4 балла. На 7 сутки в 1-й группе количество больных, получивших 6 баллов по шкале LODS, достоверно возросло по сравнению с первым тестированием. Однако во 2-й группе значимых из-

менений не было обнаружено. На 11 сутки при третьем тестировании больных со СПН число пациентов с оценкой в 6 баллов было максимальным за счет уменьшения больных с оценкой 4 балла. При этом оценку в 8 баллов имел только один пациент, а состояние с оценкой в 10 баллов не было выявлено ни у одного больного. Во 2-й группе прослеживалось последовательное снижение числа больных с ИПН, состояние которых оценивалось в 2 и 4 балла. При этом прогрессивно нарастало количество больных с оценкой в 8 и 10 баллов и снижалось число пациентов с оценками 2 и 4 балла. Значимые различия в этих подгруппах начали выявляться с 15 суток наблюдения.

Таблица 1

**Динамика оценки состояния больных с СПН и ИПН по шкале LODS**

ПН	Общее количество больных в группе	Количество баллов по шкале LODS	Количество больных панкреонекрозом в разные периоды исследования				
			Начало исследования	7 суток	11 суток	15 суток	19 суток
СПН (1 группа)	n=27	2	8	7	8	11	6
		4	16	10	8*	7**	10
		6	2	9**	10**	8	9**
		8	1	1	1	1	2
		10	0	0	0	0	0
ИПН (2 группа)	n=19	2	6	4	3	1##	0**##
		4	7	6	4	3	1**##
		6	5	5	6	2	4
		8	1	3	4#	7**##	8**##
		10	0	1	2	6**##	6**##

*Примечание.* Статистически достоверные отличия по отношению к началу исследования: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ . Статистически достоверные отличия по сравнению со СПН (1 группа): # –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$ .

Шкала интегральной оценки LODS в основном используется для объективной оценки тяжести состояния больных ПН в динамике заболевания [9, 10]. Применение этой шкалы для диагностики перехода СПН в ИПН мало информативно, так как значимые различия выявляются на поздних стадиях развития патологического процесса: на 15–19 сутки и позже.

Для диагностики гнойно-воспалительных заболеваний поджелудочной железы может быть использовано изучение нефункциональных ферментов, активность которых в сыворотке крови у людей низкая и постоянная, а у пациентов с ОП повышается в результате выхода их из клеток при воспалении или некрозе [11]. В доступной отечественной и зарубежной литературе не имеется работ по использованию фермента UBR1 как маркера прогнозирования развития осложнений у пациентов с панкреонекрозом; UBR1 экспрессируется в ядре клетки, его практически нет в крови [12, 13]. Данные исследования фермента показали, что его уровень в сыворотке крови у больных со СПН и ИПН значительно увеличивается по сравнению с концентрацией на «начало исследования» (табл. 2).

При СПН к 7 суткам исследования достоверного увеличения концентрации UBR1 не отмечается. Начиная с 11 суток на фоне проводимого лечения его значение постепенно и достоверно снижается, приближаясь к нормальному величинам на 19 сутки.

У пациентов с ИПН на 7 сутки статистически значимого повышения фермента также не имелось. С 11 суток исследования имелся резкий подъем данного показателя с последующим достоверным его увеличением в 2,3 раза по сравнению с данными первого тестирования. На 15 и 19 сутки нарастание уровня UBR1 в плазме крови продолжалось, что свидетельствует о высвобождении большого количества фермента при прогрессировании воспаления и нарушении целостности клеток у больных с некрозом ткани поджелудочной железы.

Таблица 2

**Содержание Ubiquitin Protein Ligase E3 в плазме крови у больных панкреонекрозом**

Форма панкреонекроза	Количество больных	Показатель UBR1, нг/мл				
		Начало исследования	7 суток	11 суток	15 суток	19 суток
СПН (1 группа)	27	0,136±0,005	0,145±0,010 $p=0,137$	0,112±0,009 $p=0,013$	0,094±0,004 $p=0,012$	0,062±0,002 $p=0,014$
ИПН (2 группа)	19	0,140±0,008	0,157±0,009 $p=0,127$	0,325±0,013 $p=0,056$	0,437±0,019 $p=0,011$	0,516±0,033 $p=0,010$

*Примечание.* p – по отношению к значениям в графе «Начало исследования».

Полученные данные исследования уровня фермента UBR1 в плазме крови в динамике заболевания у больных панкреонекрозом позволили гораздо раньше (уже к 11 суткам) прогнозировать прогрессирование заболевания с возможным переходом СПН в ИПН. Таким образом, определение уровня Ubiquitin Protein Ligase E3 оказалось более информативным для диагностики ИПН, чем применение интегральной шкалы LODS. При увеличении концентрации UBR1 в крови у больных панкреонекрозом следует расширять программу консервативной терапии, проводить дополнительные методы инструментальной диагностики (УЗИ, КТ), а также выполнять при необходимости малоинвазивные оперативные вмешательства.

**Заключение.** Интегральная оценка тяжести течения панкреонекроза 8 баллов и более по шкале

LODS свидетельствует о развитии инфицированных форм заболевания. Однако этот диагностический прием позволяет предположить формирование ИПН достаточно поздно – на 15–19 сутки с момента установления диагноза СПН. Определение Ubiquitin Protein Ligase E3 в плазме крови может быть более ранним биомаркером развития ИПН. Это позволит раньше внести коррективы в оценку степени тяжести заболевания, повысить результативность медикаментозной терапии. Полученные результаты могут быть использованы в практическом здравоохранении при лечении больных панкреонекрозом.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература/References

1. Брехов Е. И., Калинин В. В., Коробов М. В., Сычев А. В., Абросов А. Е. Острый панкреатит, взгляд на проблему. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2015;3:166-174. [Brekhov E. I., Kalinnikov V. V., Korobov M. V., Sychov A. V., Abrosov A. E. Acute pancreatitis, problem overview. *Kremlevskaya meditsina. Klinichesky vestnik*. – *Kremlin medicine. Clinical Bulletin*. 2015;3:166-174. (In Russ.)].
2. Roberts S. E., Morrison-Rees S, John A, Williams J. G., Brown T. H. [et al.]. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology* 2017;17(2):155-165. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.01.005>
3. Гольцов В. Р., Савелло В. Е., Бакунов А. М., Дымников Д. А., Курочкин Д. М. [и др.]. Гнойно-некротический парапанкреатит: эволюция взглядов на тактику лечения. *Анналы хирургической гепатологии*. 2015;20(3):75-83. [Gol'tsov V. R., Savello V. E., Bakunov A. M., Dymnikov D. A., Kurochkin D. M. [et al.]. Necrotic parapancreatitis: the evolution of views on the tactics of treatment. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. – *Annals of surgical Hepatology*. 2015;3:166-174. (In Russ.)].
4. Стяжкина С. Н., Лунина С. Д., Камышова А. Р. Панкреонекроз как осложнение острого панкреатита. *Проблемы науки*. 2016;11(12):46-49. [Styazhkin S. N., Lunin S. D., Kamyshova A. R. Pancreatic necrosis, as a complication of acute pancreatitis. *Problemy nauki*. – *Problems of science*. 2016;11(12):46-49. (In Russ.)].
5. Shah A. P., Mourad M. M., Bramhall S. R. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management. *J. Inflamm. Res*. 2018;11:77-85. <https://doi.org/10.2147/JIR.S135751>
6. Wronski M., Cebulski W., Witkowski B., Kluczynski A, Ireneusz W. [et al.]. Comparison between minimally invasive and open surgical treatment in necrotizing pancreatitis. *J. Surg. Res*. 2017;210:22-31. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.10.022>
7. Wiesner S., Ogunjimi A. A., Wang H. R., Rotin D., Sicheiri F. [et al.]. Autoinhibition of the HECT – type ubiquitin ligases Smurf2 through its C2 domain. *Cell*. 2007;130:651-662. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.06.050>
8. Banday I. A. Modified Computed Tomography Severity Index for Evaluation of Acute Pancreatitis and its Correlation with Clinical Outcome: A Tertiary Care Hospital Based Observational Study. *J. Clin. Diagnostic Res*. 2015;9(8):7-11. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/14824.6368>
9. Шапкин Ю. Г., Хильгияев Р. Х., Скрипаль Е. А. Показания к хирургическому лечению больных инфицированным панкреонекрозом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;9:107-114. [Shapkin Yu. G., Xil'giyayev R. X., Skripal' E. A. Indications for surgical treatment of patients with infected pancreatic necrosis. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. – *Experimental and clinical gastroenterology*. 2018;9:107-114. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-157-9-107-114>
10. Babu R. Y., Gupta R., Kang M., Bhasin D., Rana S. Singh R. Predictors of surgery in patients with severe acute pancreatitis managed by the step-up approach. *Ann. Surg*. 2012;4:737-750.
11. Tasaki T., Mulder L. C., Iwamatsu A., Lee M. J., Davydov I. V. [et al.]. A family of mammalian E3 ubiquitin ligases that contain the UBR box motif and recognize N-degrons. *Mol. Cell. Biol*. 2005;16:7120-7136. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.16.7120-7136.2005>
12. Bernassola F., Karim M., Ciechanover A., Melino G. The HECT family of E3 ubiquitin ligases: multiple players in cancer development. *Cancer Cell*. 2008;14:10-21. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.06.001>
13. Herskho A., Ciechanover A. The ubiquitin system. *Annu. Rev. Biochem*. 1998;67:425-479. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.67.1.425>

Поступила 21.12.2019

### Сведения об авторах:

Байчоров Энвер Хусейнович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии и эндохирургии с курсом сосудистой хирургии и ангиологии; тел.: 89283150161; e-mail: enverb@yandex.ru

Батурин Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО; тел.: 89614650167; e-mail: v\_baturin@mail.ru

Ганджа Николай Сергеевич, аспирант кафедры хирургии и эндохирургии с курсом сосудистой хирургии и ангиологии; тел.: 89054617708; e-mail: nickgand@rambler.ru

Байрамуков Расул Рамазанович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры; тел.: 89280131778; e-mail: rasul30@yandex.ru

Салпагаров Шамиль Рашидович, аспирант; тел.: 89289245555; e-mail: Dr.salpagarov@gmail.com

Зинченко Олег Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи; тел.: 89188818086

Гобеджишвили Вахтанг Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии института профессионального образования; тел.: 89283060575; e-mail: Walker87@list.ru