



Н. Н. Велигоцкий,  
М. В. Клименко,  
И. В. Тесленко

Харьковская медицинская  
академия последипломного  
образования

© Коллектив авторов

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОКИНА TGF-SS1 ПРИ ИНФИЦИРОВАННОМ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ

**Резюме.** Проанализированы данные по изучению особенностей содержания трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) в сыворотке крови у больных с инфицированной и асептической формами панкреонекроза в первые 10 суток госпитализации. Выявлена и статистически подтверждена взаимосвязь показателей шкалы APACHE II, КТ – индекса Balthazar и концентрации TGF- $\beta 1$  при стерильных и инфицированных формах панкреонекроза. Представление об уровне и динамике противовоспалительного цитокинового звена в сочетании с данными шкалы APACHE II и КТ – индекса Balthazar позволяет на ранних сроках госпитализации определить характер и объем панкреонекроза.

**Ключевые слова:** трансформирующий фактора роста  $\beta 1$ , панкреонекроз, инфицированная форма, диагностика.

### Введение

Ранняя диагностика инфицированной формы панкреонекроза (ПН) — одна из самых трудных диагностических задач для выбора лечебной тактики [1, 2, 8]. При асептическом ПН без явлений нарастающей полиорганной недостаточности нет необходимости в неотложном хирургическом лечении. Доказанный инфицированный ПН, также как и непосредственные инфекционные осложнения панкреатической инфекции, являются показанием к хирургическому лечению [5, 7]. Несмотря на то, что при ОП выражена системная воспалительная реакция и регуляторные цитокины при этом играют ключевую роль, дисбаланс между про- и противовоспалительными и цитокинами не всегда учитывается в хирургической практике [4, 6]. Практически не изучена диагностическая и прогностическая роль при ОП трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) — одного из самых универсальных маркеров, влияющего на кооперацию клеток воспаления в ПЖ и процессы инициации пролиферации фибробластов [3, 9]. Дальнейшее изучение пока еще не известных механизмов действия цитокинов имеет важнейшее значение для разработки новых методов ранней диагностики и лечения больных панкреатитом [6, 7].

### Цель работы

Определить клинико-диагностическое и прогностическое значение трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) при инфицированной и асептической формах панкреонекроза на основании изучения особенностей содержания в сыворотке крови.

### Материалы и методы исследований

Проанализированы результаты собственных наблюдений за 62 больными ОП тяжелой степени (34 пациента с инфицированной формой ПН и 28 с асептической), находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях Харьковской ГКБСНМП им. проф. А.И. Мещанинова. Больные в клинических группах были репрезентативны по полу, возрасту и сопутствующей патологии. Для диагностики и определения тактики лечения использовали трипсиноген-анионный тест, показатели шкал Ranson, APACHE II, КТ- индекса Balthazar, индекс ядерного сдвига (ИЯС), уровни прокальцитонина (ПКТ), IL -6, IL - 8, СРБ в динамике патологического процесса. При включении в исследование использовали положения методических рекомендаций [5]. Содержание TGF- $\beta 1$  в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов «TGF- $\beta 1$  ELISA (EIA-1864, «DRG» Германия)» на фотометре в первые 24-48 часов и 7-10 суток госпитализации и выражали в нг/мл. Контрольные значения определяли у 10 здоровых врачей. В качестве критерия достоверности числовых показателей между группами, наряду с параметрическим критерием t-Стьюдента, применялся непараметрический критерий  $\phi$ -Фишера. Для проведения системного анализа интеркорреляций между различными показателями использовался метод корреляционных структур, а также метод максимального корреляционного пути линейной корреляции Пирсона. Был использован нормированный показатель t-критерий, а для определения диа-

гностических порогов уровня TGF-β1 в группах больных применялся метод характеристических интервалов по В. С. Генесу (1967).

**Результаты исследований и их обсуждение**

Содержание цитокина в сыворотке крови у пациентов с тяжелым ОП представлены в таблице 1, из которой следует, что наличие инфицированного ПН в первые 24-48 часов госпитализации характеризовалось на 30 % более высоким уровнем TGF-β1 по сравнению с пациентами со стерильной формой (p<0,05). В случае инфицированной формы, как выживших, так и умерших в последующем, различий в величинах TGF-β1 не выявлено (p>0,05).

Таблица 1

**Содержание трансформирующего фактора роста β1 в сыворотке крови при инфицированной и асептической формах панкреонекроза в течение первых 7-10 суток госпитализации (M±m)**

Формы панкреонекроза	TGF-β1 (нг/мл) 24-48 часов	TGF-β1 (нг/мл) 7-10 сутки
Инфицированный (n=34):	186,2±18,1	163,1± 16,2
-выжившие	187,0±27,8	192,3±23,5
-летальный исход	173,1±22,28	133, ±12,2
Асептический (n=28)	130,2±14,3	104,4±12,8
P	P<0,05	P<0,01 P1<0,05

Примечания: P — по отношению между асептическим и инфицированным ПН в первые 24-48 часов госпитализации; P1 — по отношению между выжившими и умершими с инфицированным ПН в 7-10 суток госпитализации

Анализ распределений уровня TGF-β1 у больных с инфицированной и асептической формами ПН в первые 10 суток госпитализации показал (табл. 2), что значение цитокина ≤ 150,0 нг/мл было характерным для стерильного ОП, так как достоверно чаще определялся в этой группе. Показатель в интервале 150,1-160,0 нг/мл неспецифичен и установлен с одинаковой частотой (p>0,05) в обеих группах. Очень высокий уровень цитокина (≥160,0 нг/мл) оказался относительно специфичным для инфицированного ПН, так как

достоверно чаще (p< 0,001) выявлялся у таких больных. Эти данные свидетельствуют о возможности использования TGF-β1 с целью дифференциальной диагностики асептического и инфицированного ПН в первые 24-48 ч. Следует подчеркнуть, что к 7-10 суткам пребывания в стационаре у больных, имеющих как асептический ПН, так и инфицированный, динамика снижения TGF-β1 не была достоверной.

Что касается характера распределения уровня TGF-β1 у больных с разными формами ПН на 7-10 сутки госпитализации (табл. 2), то содержание цитокина ≤ 110,0 нг/мл было относительно специфичным для асептического, так как определялось у 75 % таких больных и в 5,5 раз реже среди больных инфицированными ОП (13,6 %; p<0,001). Диапазон показателя 110,1-120,0 нг/мл оказался неспецифичным, так как выявился у одинаковой доли в обеих группах (p>0,05). Очень высокий уровень цитокина (≥120,1 нг/мл) определен как относительно специфичный для инфицированного ОП и установлен у 72,8 % таких больных и в 4,9 раза реже среди больных асептическим ПН (15 %; p< 0,001). На 7-10 сутки у пациентов с инфицированным ПН достоверно отмечалось две закономерности: у выживших прооперированных TGF-β1 оставался по-прежнему высоким — (192,3± 23,5) нг/мл, а у умерших был в динамике ниже — (133,6 ±12,2) нг/мл (P<0,05). Выявленная различная степень динамики снижения TGF-β1, трактована как принципиально различная адаптивность и реактивность противовоспалительного звена иммунитета при тяжелом ПН. Все это позволяет использовать уровень и динамику цитокина у пациентов с тяжелым ОП для ранней дифференциальной диагностики инфицированного и асептического ПН. А различия вероятности летального исхода доказывает прогностическое значение уровня TGF-β1 на 7-10 сутки госпитализации.

Анализ результатов по проведению параллелей клинично-инструментальных данных и иммунологических показателей представлен в таблице 3.

Таблица 2

**Характер распределения уровня TGF-β1 у больных с инфицированной и асептической формами панкреонекроза в первые 24-48 часов и 7-10 сутки госпитализации**

Показатель	Градации показателя	асептический, n=28		инфицированный, n=34		p
		абс.	%	абс	%	
TGF-β1 (нг/мл) в 24-48 часов госпитализации	≤150,0	20	71,4	6	17,6	< 0,001
	150,0-160,0	4	14,3	6	17,6	> 0,05
	≥160,0	4	14,3	22	64,8	< 0,001
TGF-β1(нг/мл) на 7-10 сутки госпитализации	≤110,0	21	75	4	11,8	< 0,001
	110,0-120,0	3	10,7	4	11,8	> 0,05
	≥120,1	4	14,3	26	76,4	< 0,001



Таблица 3

Средние значения шкалы АРАСНЕ II, концентрации TGF-β1, КТ - индекса Balthazar при различных формах панкреонекроза в первые 48 часов госпитализации

Формы панкреонекроза	АРАСНЕ II	TGF-β1 (нг/мл)	КТ-индекс Balthazar
Асептическая (n=28)	9,6±2,3	130,2±14,3	5,4±1,6
Инфицированная (n=34)	11,8±2,2	186,2±18,1	7,7±1,4

Из таблицы 3 также следует, что разница между средними значениями шкалы АРАСНЕ II при асептических и инфицированных формах составила 2,2 балла. Средние значения КТ-индекса Balthazar подтверждают, что у всех больных с тяжелым ОП диагностирован некроз ПЖ. В группе больных со стерильными формами среднее значение КТ-индекса Balthazar равно (5,4±1,6) балла, что говорит о наличии в этой группе некроза около 30-50 % ПЖ. При этом среднее значение TGF-β1 соответствует его концентрации (130,2±14,3) нг/мл и говорит о стерильности зон некроза. Наоборот, в группе больных с инфицированными формами среднее значение КТ-индекса Balthazar равно (7,7±1,4) балла, что указывает на наличие некроза более 50 % ПЖ, а среднее значение TGF-β1 соответствует 186,1±25,1 нг/мл и указывает на наличие гнойных осложнений. Сравнение значений шкалы АРАСНЕ II, КТ-индекса Balthazar и уровня TGF-β1 доказало статистическое значение ( $p < 0,05$ ). А определение коэффициента линейной корреляции Пирсона выявила наличие прямой достоверной корреляции между всеми рассматриваемыми показателями: АРАСНЕ II

и TGF-β1 ( $r=0,40$ ;  $p < 0,05$ ); КТ индексом Balthazar и TGF-β1 ( $r=0,46$ ;  $p < 0,05$ ); АРАСНЕ II и КТ-индексом Balthazar ( $r=0,74$ ;  $p < 0,001$ ).

### Выводы

Таким образом, выявлена и статистически подтверждена взаимозависимость показателей шкалы АРАСНЕ II, КТ-индекса Balthazar и концентрации TGF-β1 при асептической и инфицированной формах ПН. Средние значения шкалы АРАСНЕ II, концентрации TGF-β1 и КТ-индекса Balthazar в группе больных с инфицированным ПН достоверно выше, чем в группе с его асептическими формами на этапе первых часов госпитализации. Особенности показателей TGF-β1 расценивали как участие противовоспалительного цитокина в формировании генерализованной воспалительной реакции, когда аутолиз и некробиоз ПЖ, брюшинной клетчатки и развитие ферментативного асцит-перитонита носят абактериальный характер, а тяжесть состояния больных обусловлена выраженной панкреатогенной токсинемией. Представление об уровне и динамике противовоспалительного цитокинового звена в сочетании с данными шкалы АРАСНЕ II и КТ-индекса Balthazar позволяет на ранних сроках госпитализации определить характер и объем ПН.

Результаты настоящей работы и накопленные исследования свидетельствуют о перспективности дальнейшего развития экспериментальных и клинических работ по определению прогностических значений TGF-β1.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Биофункциональная симметрия индивидуальных значений клинико-лабораторных показателей у больных с тяжелыми формами острого панкреатита / В. А. Сипливый, К. В. Конь, В. И. Робак [и др.] // *Клінічна хірургія*. — 2012. — № 2. — С.26-31.
2. Дифференцированный подход к выбору оперативных вмешательств при тяжелых формах острого панкреатита / Н.Н Велигоцкий, С.Э. Арутюнов, А.В Козаченко [и др.] // *Харківська хірургічна школа*. — 2013. — № 2(59). — С. 56-58.
3. Клименко М.В. Клиническое значение трансформирующего фактора роста β1 в диагностике тяжести острого панкреатита / М.В. Клименко // *«ScienceRise»*. — 2015. — № 3/4.(8). — С.8-13.
4. Клименко М.В. Особенности цитокиновой реактивности при остром и хроническом панкреатите / М.В.Клименко // *Український журнал хірургії*. — 2013. — № 2(21). — С. 111-114.
5. Удосконалені алгоритми діагностики та лікування гострого панкреатиту (методичні рекомендації) / П. Д. Фомин, Я. С. Березницький, В. П. Андрущенко [и др.]. — К., 2012. — 80 с.
6. Ito T. Can measurement of chemokines become useful biological and functional markers of early-stage chronic pancreatitis? / T. Ito // *J Gastroenterol*. — 2007. — Vol. 42, Suppl 17. — P. 72-77.
7. Severe necrotic and septic pancreatitis. Indications to endoscopic, surgical, and nutritional therapy / Mangiante G., Rodella L., Cerofolini A. [et al.] // *G Chir*. — 2013. — Vol. 34(9-10). — P.284-287.
8. The role of routine fine-needle aspiration in the diagnosis of infected necrotizing pancreatitis / M. C. van Baal, T. L. Bollen, O. J. Bakker [et al.] // *Surgery*. — 2014 Mar. — Vol. 155(3). — P.442-448.
9. Yoo B.M. Amelioration of pancreatic fibrosis in mice with defective TGF-beta signaling. / B.M Yoo., M. Yeo, T.Y. Oh // *Pancreas*. — 2005. — Vol. 30. — P. 27 -29.

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНА  
ТА ПРОГНОСТИЧНО  
ЗНАЧИМІСТЬ ЦИТОКІНА  
TGF-SS1 ПРИ ІНФІКОВАНОМ  
ПАНКРЕОНЕКРОЗІ

*М. М. Велигоцький,  
М. В. Клименко,  
І. В. Тесленко*

**Резюме.** Проаналізовано дані по вивченню особливостей змісту трансформуючого фактора зросту  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) в сироватці крові у хворих з інфікованою і стерильною формами панкреонекрозу в перші 10 діб госпіталізації. Виявлено та статистично підтверджена взаємозалежність показників шкали АРАСНЕ II, КТ-індексу Balthazar і концентрації TGF- $\beta 1$  при стерильних та інфікованих формах панкреонекрозу. Уявлення про рівень і динаміку протизапальної цитокінової ланки в поєднанні з даними шкал АРАСНЕ II і КТ-індексу Balthazar дозволяє на ранніх термінах госпіталізації визначити характер і обсяг панкреонекрозу.

**Ключові слова:** *трансформуючий фактор росту  $\beta 1$ , панкреонекроз, інфікована форма, діагностика.*

CLINICAL - DIAGNOSTIC  
AND PROGNOSTIC VALUE  
OF CYTOKINE TGF-SS1 IN  
INFECTED PANCREATIC  
NECROSIS

*N. N. Veligotskiy,  
M. V. Klimenko, I. V. Teslenko*

**Summary.** The data for the study of the nature of the content of the transforming growth factor  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) in the serum of patients with infected pancreatic necrosis and aseptic forms in the first 10 days of hospitalization are analyzed. Statistically confirmed correlation parameters of APACHE II scale, CT - Balthazar index and concentration of TGF- $\beta 1$  in the sterile and infected pancreatic necrosis forms are revealed. The idea of the level and dynamics of anti-cytokine level in conjunction with the data on APACHE II scale and CT - Balthazar index allows for early admission to determine the nature and extent of pancreatic necrosis.

**Key word:** *transforming growth factor  $\beta 1$ , pancreatic necrosis, infected forms, diagnostic.*