

К ВОПРОСУ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

М. В. Клименко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Проанализированы данные по изучению особенностей содержания трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) в сыворотке крови у больных с острым панкреатитом различной степени тяжести в первые 10 сут. заболевания. Доказано диагностическое значение уровня TGF- $\beta 1$ показателя, являющегося маркером пролиферации фибробластов и кооперации клеток воспаления в поджелудочной железе.

Ключевые слова: трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), острый панкреатит.

ДО ПИТАННЯ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

М. В. Клименко

Проаналізовано дані з вивчення особливостей вмісту трансформативного чинника росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) у сироватці крові у хворих із гострим панкреатитом різного ступеня тяжкості в перші 10 діб захворювання. Доведено діагностичне значення рівня TGF- $\beta 1$ показника, що є маркером проліферації фібробластів і кооперації клітин запалення в підшлунковій залозі.

Ключові слова: трансформативний чинник росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), гострий панкреатит.

THE QUESTION EARLY DIAGNOSIS OF ACUTE PANCREATITIS

M. V. Klimenko

Analyzed data on the characteristics of the content of transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) in blood serum of patients with acute pancreatitis of varying severity in the first 10 days of the disease. Proved the diagnostic value of the level of TGF- $\beta 1$ index, a marker of proliferation of fibroblasts and inflammatory cells of cooperation in the pancreas.

Key words: transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), acute pancreatitis.

Современные данные по проблеме острого панкреатита (ОП) и хронического панкреатита (ХП) убедительно доказывают, что вопросы диагностики и хирургического лечения больных панкреатитом являются одними из самых сложных в современной абдоминальной хирургии. Неуклонный рост числа больных панкреатитом, развитие рецидивов, увеличение количества послеоперационных осложнений делает необходимым и перспективным оптимизацию ранней диагностики для определения лечебной и хирургической тактики при различных формах деструктивного панкреатита [1, 4].

Среди разнообразия механизмов повреждения поджелудочной железы (ПЖ) наиболее значимым патогенетическим фактором ОП является воспаление, которое замыкает порочный круг патогенеза повреждения ПЖ. Несмотря на постоянный рост интереса к изучению иммунологических процессов в ПЖ,

работ, посвященных участию цитокинов в развитии панкреатита не много. Согласно современным представлениям, провоспалительные и регуляторные цитокины играют ключевую роль в патогенезе ОП и ХП. Существуют данные о ведущей роли цитокинов в формировании фиброза ПЖ, панкреонекроза, а при поступлении их в общий кровоток (при трансформации местной воспалительной реакции в системную), в развитии синдрома интоксикации и полиорганной недостаточности. Последняя является частой причиной смертности при ОП. Даже при умеренном панкреатите, индуцированном эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией (ЭРХПГ), происходит значительный системный выброс цитокинов [6, 7, 10].

При ОП существуют два исхода воспалительного процесса: первый — восстановление нормальной структуры ПЖ и нормализация

ее функции; второй — развитие фиброза, приводящего к длительному нарушению функции ПЖ. В различных частях ПЖ у одного и того же человека эти два процесса протекают с различной скоростью, конкурируя между собой, что и объясняет неравномерность поражения ПЖ [2, 5, 8].

Новые молекулярные технологии позволяют определить ОП и ХП как состояние воспаления, деструкции ацинарных и дуктальных клеток, интра- и перилобулярного фиброза, невозвратного рубцевания паренхимы. По мнению специалистов, некроз, апоптоз и фиброз является процессом динамическим и сопровождается контролем полипептидов. Полипептиды, к которым относится трансформирующий фактор роста бета (TGF- β 1), позволяют регулировать баланс между негативными и позитивными процессами, происходящими в тканях ПЖ. Фиброгенез ПЖ происходит в результате динамического каскадного механизма, который начинается с поражения и некроза ацинарных клеток, с последующим воспалением, активацией макрофагов, агрегацией тромбоцитов, высвобождением факторов роста, стимулированием синтеза экстрацеллюлярного матрикса. Одним из важнейших механизмов патогенеза воспаления ПЖ является дисбаланс между провоспалительными и регуляторными цитокинами [9, 12, 13].

Однако изложенные данные не всегда еще учитываются в хирургической практике. В связи с этим поиск информативного и относительно простого метода, позволяющего улучшить качество диагностики и оценки тяжести ОП в urgentной хирургии, является одной из приоритетных проблем неотложной панкреатологии [3, 9, 11]. Практически не изучена диагностическая и прогностическая роль при различных степенях тяжести острого панкреатита TGF- β 1 — одного из самых универсальных маркеров, который оказывает влияние на процессы инициации пролиферации фибробластов и кооперацию клеток воспаления в ПЖ.

Цель работы — определить диагностическое значение плеiotропного цитокина при различных степенях тяжести у больных с острым панкреатитом на основании изучения особенностей содержания трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1) в сыворотке крови в первые 10 сут. заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты собственных наблюдений за 71 больным, которые находились на стационарном лечении в хирургических отделениях Харьковской ГКБСНМП им. проф. А. И. Мещанинова.

Основную группу клинического наблюдения составили 51 пациент с ОП: 20 — с легкой формой, 12 — со средней, 12 — с тяжелой и 7 — с крайне тяжелой степенями тяжести. Клиническую группу сравнения составили 20 больных с абдоминальным болевым синдромом (АБС). В контрольную группу вошли 10 здоровых добровольцев в возрасте 23–30 лет (5 женского и 5 мужского пола), у которых исследовался уровень TGF- β 1 в сыворотке крови для определения нормы значений. Больные в клинических группах были репрезентативны по полу, возрасту, сопутствующей патологии и были в наиболее трудоспособном возрасте. В сформированных группах ретроспективно проведена оценка клинико-anamnestических, лабораторных, инструментальных и терапевтических показателей.

В диагностике характера и степени поражения ПЖ, для определения тактики терапии пациентов использовались положения приказа МЗ Украины от 02.04.2010 № 297 «Стандарты надання медичної допомоги хворим з невідкладними хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини». В комплексном обследовании пациентов использовалась экспресс-диагностика ОП, основанная на обнаружении повышенной концентрации антигена трипсиногена-2 в моче с помощью иммунохроматографии. Высокая чувствительность (95,8%) и специфичность (95,2%) по отношению к ОП позволяет избежать гипердиагностики ОП на догоспитальном этапе.

В связи с тем, что одним из важных патоморфологических субстратов панкреатита является гиперактивация фибропластических процессов в ткани железы, изучено содержание TGF- β 1 в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов TGF- β 1 ELISA (EIA-1864, «DRG», Германия). Исследовались значения TGF- β 1 на фотометре в первые 24–48 ч с момента поступления и 7–10 сут. нахождения в стационаре у пациентов в соответствующих группах и выражали в нанограммах на миллилитр (нг/мл).

Методами описательной статистики определялись числовые характеристики показателей (математическое ожидание, среднее квадратическое отклонение, ошибка среднего). В качестве критерия достоверности значений показателей между группами, наряду с параметрическим *t*-критерием Стьюдента, применялся непараметрический *φ*-критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе пациентов с ОП легкой степени большинство больных было женщин — 14 (70%), мужчин — 6 (30%). Средний возраст в группе составил 44,4 лет. Основными факторами возникновения ОП в данной группе являлись: 6 (30%) — билиарный фактор, 5 (25%) — употребление алкоголя, 7 (35%) — алиментарный фактор, 2 (10%) — после проведения ЭРХПГ. Все больные поступили в стационар через 6–24 ч от начала заболевания. Койко-день в среднем составил 7,1 сут. Летальность составила 0%.

В группе ОП со средней степенью тяжести большинство больных было женщин — 7 (58,3%), мужчин — 5 (41,7%). Средний возраст в группе составил 51,3 года. Основными факторами возникновения ОП в данной группе являлись: 7 (58,3%) — билиарный фактор, 3 (25%) — употребление алкоголя, 2 (16,7%) — алиментарный фактор. Все больные поступили в стационар через 7–24 ч от начала заболевания. Койко-день в среднем по группе составил 8,6 сут. Оперированы — 2 (16,7%). Летальность составила 0%.

В группе пациентов с ОП тяжелой степени большинство были мужчины — 8 (66,7%) и 4 (33,3%) — женщин. Средний возраст в группе составил — 49,6 лет. Основными факторами возникновения ОП в данной группе являлись: 4 пациента (33,3%) — билиарный фактор, и употребление алкоголя — 8 (66,7%). Средние показатели времени поступления в стационар имели некоторые особенности — половина больных поступили в стационар через 1,5–10 ч от начала заболевания, другая половина через 24–72 ч. Койко-день в среднем составил 19,8 сут. Оперировано — 8 больных (66,7%). Летальность в данной группе составила 8,3% (1 пациент). Основная причина смерти — смешанный жировой геморрагический панкреонекроз с субтотальным поражением

ткани ПЖ, осложненный разлитым фибринозно-гнойным перитонитом. Забрюшинная флегмона с переходом на корень брыжейки тонкого кишечника.

В группе больных с ОП крайне тяжелой степени — фульминантной формой большинство больных были мужчины — 5 (71,4%), женщин в 2,5 раза меньше — 2 (28,6%). Средний возраст в группе составил 50,8 лет. Основными факторами возникновения ОП в данной группе являлись: 2 (28,6%) — билиарный фактор, 5 (71,4%) — употребление алкоголя. Все больные поступили в стационар через 2–24 ч от начала заболевания. Койко-день в среднем составил 37 сут. Оперировано 7 больных (100%). Летальность среди оперированных составила 57,1% (4 пациента). Основная причина смерти — смешанный жировой геморрагический панкреонекроз с субтотальным поражением ткани ПЖ, осложненный разлитым фибринозно-гнойным перитонитом.

Содержание TGF-β1 в первые 24–48 ч у больных с легкой степенью тяжести ОП составило $40,2 \pm 9,3$ нг/мл, средней тяжести — $80,9 \pm 12,2$ нг/мл, тяжелой — $148,5 \pm 23$ нг/мл, крайне тяжелой (фульминантной) — $161,7 \pm 26,1$ нг/мл. Так, у пациентов со средней степенью тяжести ОП уровень плеiotропного цитокина был в 4 раза выше по сравнению со здоровыми людьми — $20,7 \pm 3,1$ нг/мл ($p < 0,001$) и в 2 раза выше по сравнению с пациентами группы с легким ОП. Ввиду того, что величины TGF-β1 у больных, имеющих тяжелую и фульминантную формы ОП, не были достоверно различимы по причине больших размахов доверительных интервалов, было проведено объединение больных. В среднем уровень TGF-β1 составил $154,5 \pm 24,6$ нг/мл, что в 8,6 раза было больше уровня здоровых, в 3,8 раза выше по сравнению с легкой и в 1,9 раза по сравнению со среднетяжелой формой ОП ($p < 0,001$).

Содержание TGF-β1 с ОП на 7–10 сут. характеризовалось снижением показателя для пациентов всех степеней тяжести. Так, уровень TGF-β1 при ОП легкой степени снижался на 40% от первоначального ($23,8 \pm 4,2$ нг/мл), при среднетяжелом — на 36% ($51,6 \pm 14,4$ нг/мл), притяжелой степени — на 30% ($114,4 \pm 14,8$ нг/мл), а при фульминантной — на 56% ($97,4 \pm 21,8$ нг/мл, $p < 0,001$).

Различная степень динамики снижения TGF- β 1 отражает, по-видимому, адаптивность и реактивность противовоспалительного звена иммунитета. В группе с крайне тяжелой степенью поражения ПЖ, где 100 % пациентов подверглись оперативному вмешательству с летальностью 57 %, снижение TGF- β 1 в сыворотке крови составило 56 %.

Выявленная закономерность вынудила провести подобный анализ полученных данных у 15 пациентов из группы оперированных — у 8 из 12 пациентов с тяжелой степенью ОП и у 7 из 7 с фульминантной формой ОП. У данного контингента больных средний показатель TGF- β 1 достигал $173,4 \pm 27,8$ нг/мл в первые 24–48 ч и $65,8 \pm 12,4$ нг/мл к 7–10 сут. пребывания в стационаре, а у 5 больных, у которых имел место летальный исход, TGF- β 1 составил $53,4 \pm 7,4$ нг/мл.

Умеренное повышение TGF- β 1 у пациентов с АБС по сравнению со здоровыми лицами следует объяснить болевым синдромом и умеренно выраженными проявлениями хронических воспалительных заболеваний, но эти данные при статистической обработке не следует считать достоверными. У пациентов с АБС $30,8 \pm 3,62$ нг/мл. На 7–10 сут. у пациентов с АБС показатели TGF- β 1 существенно не изменились в динамике — $26,8 \pm 3,8$ нг/мл и также не различались по сравнению с контролем — $20,7 \pm 3,1$ нг/мл.

Полученные данные согласуются с мнением авторов [8, 9, 12], доказавших что трансформирующий фактор роста β 1 является маркером, который оказывает влияние на процессы инициации пролиферации фибробластов, синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса, кооперацию клеток воспаления (в первую очередь макрофагов). В экспериментальных работах на животных определена высокая экспрессия TGF- β 1 в острую фазу воспаления и в позднюю стадию фиброза. При воздействии на иммунную систему преобладают ингибирующие эффекты TGF- β 1. TGF- β 1, являясь фиброгенным цитокином, стимулирует изменение структуры ПЖ, ее ремоделирование. Эта морфологическая перестройка может быть основой патогенеза как ОП, так и ХП. TGF- β 1 играет огромную роль в развитии фиброза и потенцировании апоптоза клеток ПЖ.

ВЫВОДЫ

1. Уровень и характер динамики показателей плеiotропного цитокина — TGF- β 1 в сыворотке крови у больных с ОП зависит от степени тяжести патологического процесса в ПЖ. Для больных с ОП в первые 24–48 ч заболевания уровень TGF- β 1 является диагностически значимым: для средней степени — $80,9 \pm 12,6$ нг/мл, для тяжелых форм — $154,5 \pm 24,6$ нг/мл.

2. У больных с ОП клинически значимым является не только время заболевания и величина плеiotропного цитокина, но и степень его снижения в динамике, поскольку отражает характер и компенсаторные возможности иммунологической реактивности организма. К 10 сут. заболевания резкое снижение TGF- β 1 в крови до $98,4 \pm 21,8$ нг/мл для пациентов с фульминантной формой деструктивного панкреатита (у которых в 100 % произведено оперативное вмешательство с летальностью 57 %) характеризует снижение реактивности противовоспалительного звена иммунитета на фоне тяжелого аутолиза ПЖ, некробиоза забрюшинной клетчатки и панкреатогенной токсинемии.

3. Для больных с АБС, вызванным острым гастритом (20 %) и дискинезией ЖВП с калькулезом желчного пузыря (35 %), уровень TGF- β 1 в первые 48 ч заболевания составляет $30,8 \pm 3,62$ нг/мл с нормализацией к 7–10 сут. Уровень содержания TGF- β 1 в сыворотке крови у здоровых людей 25–30 лет составляет $20,7 \pm 3,1$ нг/мл.

В ходе исследования доказана перспектива использования в комплексе диагностики ОП противовоспалительного цитокина TGF- β 1 в сыворотке крови, уровень которого коррелирует с тяжестью поражения ПЖ. Высокие показатели TGF- β 1 расценивали как участие плеiotропного цитокина в формировании генерализованной воспалительной реакции, когда аутолиз и некробиоз ПЖ, забрюшинной клетчатки и развитие ферментативного асцитперитонита имеют абактериальный характер, а тяжесть состояния больных обусловлена выраженной панкреатогенной токсинемией [2, 3, 12]. Представление о состоянии цитокинового статуса является дополнительной информацией для ранней диагностики деструктивного панкреатита, что особенно важно для начала

превентивного лечения и решения об оперативном вмешательстве.

Ввиду того, что не до конца выяснена взаимосвязь между локальными и системными концентрациями интерлейкинов, уровнем

воспалительных изменений в ПЖ и нарушении ее функции, дальнейшее изучение TGF- β 1 имеет важнейшее значение для разработки новых *перспективных* методов ранней диагностики и лечения больных панкреатитом.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. *Губергриц Н. Б.* Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христич. — Донецк: Лебедь, 2000. — 413 с.
2. *Кудрявцев К. В.* Эволюция каскада комплемента: ранние этапы / К. В. Кудрявцев, А. В. Полевщиков // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 11–21.
3. *Минаев С. В.* Исследование значения цитокинов в патогенезе острой хирургической патологии брюшной полости / С. В. Минаев, Г. Ю. Кнорринг // Практ. мед. — 2004. — 4 (9). — С. 49–51.
4. Некоторые нерешенные вопросы классификации и лечебно-диагностической тактики при остром панкреатите / Н. Н. Велигоцкий, А. Н. Велигоцкий, Б. С. Федак [и др.] // Вестн. клуба панкреатологов. — 2010. — № 3. — С. 36–38.
5. Проблема прогнозирования тяжести клинического лечения и исхода некротического панкреатита / Н. А. Кузнецов, Г. В. Родоман, Т. И. Шалаева [и др.] // Клин. перспективы гастроэнтер., гепатол. — 2004. — № 1. — С. 21–26.
6. Пути улучшения результатов лечения больных панкреонекрозом / Н. А. Кузнецов, Г. В. Родоман, Т. И. Шалаева, А. А. Наливайский // Хирургия им. Пирогова. — 2008. — № 5. — С. 25–27.
7. *Шабанов В. В.* Роль цитокинов и других сигнальных молекул в патогенезе острого панкреатита / В. В. Шабанов // Вестн. Росс. РАМН. — 2003. — № 9. — С. 44–47.
8. Alcohol modulates circulating levels of interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 in chronic pancreatitis / N. Pedersen, S. Larsen, J. B. Seidelin, O. H. Nielsen // Scand. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 39. — P. 277–280.
9. Amelioration of pancreatic fibrosis in mice with defective TGF-beta signaling / B. M. Yoo, M. Yeo, T. Y. Oh [et al.] // Pancreas. — 2005. — Vol. 30. — P. 27–29.
10. *Imrie C.* Prognosis of acute pancreatitis / C. Imrie // Ann. Ital. Chir. — 1995. — V. 66 (2). — P. 187–189.
11. *Karnitz Larry M.* Cytokine receptor signaling mechanisms / M. Karnitz Larry, T. Abraham Robert // Curr. Opinion Immunol. — 1995. — Vol. 7, № 3. — P. 320–326.
12. *Su S. B.* Expression of transforming growth factor-beta in spontaneous chronic pancreatitis in the WBN / S. B. Su, Y. Motoo, M. J. Kob Xie // Rat. Dig Dis Sci. — 2000. — Vol. 4. — P. 151–159.
13. *Wynn T. A.* Cellular and molecular mechanisms of fibrosis / T. A. Wynn // J. Pathol. — 2008. — Vol. 214. — P. 199–210.