



В. Я. Колкіна

Донецький національний медичний університет імені Максима Горького

Клініко-патогенетичне значення ультразвукової гістографії в діагностиці вираженості фіброзу підшлункової залози та загострення хронічного панкреатиту

Мета — оцінити клініко-патогенетичне значення та діагностичні можливості ультразвукової гістографії у діагностиці фіброзу підшлункової залози (ПЗ) та загострення хронічного панкреатиту (ХП).

Матеріали та методи. Обстежено 186 пацієнтів з ХП. Виконували загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічні дослідження крові та сечі, дуоденального вмісту, копроскопію, проводили імунферментне та радіоімунне дослідження, оцінювали рівень TGF- β 1 у крові та панкреатичної еластази-1 у калі, виконували ультразвукове дослідження ПЗ та печінки, ультразвукову гістографію ПЗ і печінки, доплерографію черевного відділу аорти, черевного стовбура (ЧС), верхньої черевної артерії.

Результати. Встановлено, що гістографічний коефіцієнт ультразвукової гістограми ПЗ обернено пропорційно корелював з показником рівня сірості, який трапляється найчастіше в цій ділянці (L), рівнем імунореактивного трипсину в крові, TGF- β 1, Р-ізоамілази в сечі та піковою систолічною швидкістю кровотоку (V_{ps}) у ЧС і прямо пропорційно — з показником однорідності тканини, індексом резистентності (IR) у ЧС, дебіт-годиною ліпази та рівнем фекальної еластази-1, IR — прямо пропорційно з V_{ps} у ЧС, показником L, L ПЗ — прямо пропорційно з V_{ps} у ЧС, L печінки, обернено пропорційно — з результатами фекального еластазного тесту, дебіт-годиною ліпази, L — прямо пропорційно із середнім ступенем тяжкості диспепсії. Зв'язок між L ПЗ та середнім ступенем тяжкості больового синдрому не виявлено.

Висновки. Вивчення кореляційних зв'язків показників ультразвукової гістографії ПЗ дає підставу рекомендувати використання цього методу для діагностики фіброзу ПЗ та оцінки загострення ХП.

Ключові слова: хронічний панкреатит, клінічні вияви, фіброз підшлункової залози, ультразвукова гістографія, функціональний стан підшлункової залози.

Останніми роками показники поширеності та захворюваності на хронічні хвороби підшлункової залози (ПЗ) в Україні значно зросли. Частка цієї патології у структурі загальних захворювань органів травлення (у 2010 р. — 12,3%) визначає клінічне та соціальне значення проблеми. За 2006–2010 рр. поширеність захворювань ПЗ зросла на 21,3% і становила у 2010 р. 2311,3 на 100 тис. дорослого населення [10].

Хронічний панкреатит (ХП) — одне з поширених гастроентерологічних захворювань, на частку якого припадає близько 8–10% у структурі захворювань органів травлення [1].

Фіброз тканини визначають як надмірне накопичення позаклітинного матриксу, зокрема фібрилярного колагену, внаслідок порушення балансу між його накопиченням та деградацією. Фіброз ПЗ є одним з провідних патологічних механізмів розвитку ХП [3, 9, 15]. Молекулярні механізми, які призводять до фіброзу ПЗ, раніше були мало відомі. У тканині ПЗ зірчасті клітини відіграють важливу роль [13, 16], оскільки їх активація спричиняє фіброз тканини. Ці клітини описані як міофібробласти, котрі продукують екстрацелюлярний матрикс з виділенням гладеньком'язового актину, синтезом колагену та фібронектину. Існує досить доказів щодо провідної ролі зірчастих клітин у колагеноутворенні

в тканині ПЗ (це підтверджується наявністю в зонах фіброзу ПЗ гладеньком'язового актину, що є характерним для активованих зірчастих клітин) [13]. Вважається, що фіброз ПЗ, особливо на ранніх стадіях, може бути оборотним [3, 12].

Мета дослідження — оцінити клініко-патогенетичне значення та діагностичні можливості ультразвукової гістографії у діагностиці фіброзу ПЗ та загострення ХП.

Матеріали та методи

Обстежено 186 хворих на ХП у стадії загострення віком від 23 до 74 років. Серед пацієнтів було 80 (43,0%) чоловіків та 106 (57,0%) жінок. Також було обстежено 30 практично здорових осіб.

У всіх хворих з'ясовували скарги та анамнез, виконували загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічні дослідження крові, сечі, дуоденального вмісту; копроскопію, проводили імуноферментне та радіоімунне дослідження.

Інтенсивність болю та інших клінічних виявів ХП оцінювали напівкількісно з використанням спеціальної шкали [8]: 0 балів — скарг немає; 1 бал — скарги мінімальні; 2 бали — скарги помірні; 3 бали — виражені або дуже виражені.

За результатами оцінки за цією шкалою підраховували середній ступінь тяжкості (ССТ) клінічних виявів за формулою [8]:

$$ССТ = \frac{a + 2b + 3c}{a + b + c + d},$$

де a — кількість хворих з оцінкою ознаки 1 бал; b — 2 бали; c — 3 бали; d — кількість хворих без ознаки.

Для визначення вираженості загострення ХП, стану зовнішньосекреторної функції ПЗ, а також ступеня феномену «відхилення» ферментів у крові досліджували активність α -амілази в крові та сечі, Р-ізоамілази в крові та сечі, ліпази в крові, вміст імунореактивного трипсину (ІРТ) у крові [18].

Виконували зондове (пряме) дослідження стану зовнішньосекреторної функції ПЗ із визначенням типу панкреатичної секреції. Застосовували еуфілін-кальцієвий тест і двоканалний гастродуоденальний зонд, розроблений в нашій клініці [5]. Аналізували базальну і 4 порції стимульованої панкреатичної секреції: враховували об'єм дуоденального вмісту, який одержували, дебіт-годину бікарбонатів, α -амілази, Р-ізоамілази, ліпази, трипсину. За три дні до зондового обстеження хворим відміняли прийом ферментних препаратів та антисекреторних засобів.

Біохімічні методи дослідження виконували на аналізаторі Vitalab Flexor-2000 (Нідерланди). Активність α -амілази, Р-ізоамілази у крові, сечі

та дуоденальному вмісті досліджували на цьому аналізаторі з використанням наборів фірми Lachema (Чехія), а активність ліпази в крові і дуоденальному вмісті — з використанням наборів фірми Sentinell (Італія). Вміст ІРТ вивчали з використанням наборів фірми CIS (Франція) і лічильника гамма-імпульсів «Гамма-800» (Мед-апаратура, Україна) [11]. Дебіт-годину бікарбонатів і трипсину в дуоденальному вмісті оцінювали ручними методами. Вміст бікарбонатів визначали методом зворотного титрування, а трипсину — методом Гросса [2].

Рівень панкреатичної еластази-1 у калі вивчали за допомогою фекального еластазного тесту на імуноферментному аналізаторі Sanofi (Франція) з використанням наборів фірми Schebo (Німеччина) [14].

Ультразвукове дослідження ПЗ та печінки за допомогою апарата АЛОКА SSD-630 (Японія) виконували до і після лікування. Оцінювали розмір ПЗ та її частин (голівки, тіла, хвоста), чіткість контурів, однорідність структури, ехогенність, діаметр вірсунгової протоки, наявність псевдокіст і кальцифікатів. Додатково виконували ультразвукову гістографію голівки ПЗ з оцінкою показників однорідності тканини (N), рівнем сірості, який трапляється найчастіше в цій ділянці (L), гістографічного коефіцієнта (K_{gst}) [4] та правої частки печінки з урахуванням показника L. Оцінювали сонографічну картину селезінки, діаметр порталної і селезінкової вен. Звертали увагу на наявність вільної рідини в черевній порожнині. У разі її наявності, спленомегалії, розширення порталної та/або селезінкової вени хворих у дослідження не залучали.

Допплерографію виконували на апараті Philips EnVisor (Нідерланди). Визначали пікову систолічну (V_{ps}) та кінцеву діастолічну швидкість кровотоку, індекс резистентності (IR) та пульсаційний індекс (PI) у черевному відділі аорти (ЧВА), черевному стовбурі (ЧС), верхній черевній артерії (ВЧА). Пацієнтів обстежували до і після лікування. Обстеження передбачало проведення доплерографії натще і через 30—45 хв після прийому розчину 50 г глюкози у 200 мл теплої кип'яченої води [7].

Як прямий маркер фіброзу оцінювали рівень трансформуючого фактора росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). Використовували набори DRG TGF- $\beta 1$ ELISA (DRG International, Inc, Німеччина).

Результати та обговорення

Показник L голівки ПЗ був підвищений до $23,6 \pm 0,8$, тоді як у здорових осіб він становив $17,5 \pm 0,4$ ($p < 0,05$), показник N становив відпо-

Таблиця. Кореляційні зв'язки між показниками ультразвукової гістографії ПЗ, її функціональним станом і клінічними та інструментальними даними

	L печінки	L ПЗ	N	K _{gst}	ССТ диспепсії	IR	V _{ps}	TGF-β1	ІРТ	Дебіт-година ліпази	Фекальна еластаза	P-ізоамілаза сечі
L печінки		0,71*										
L ПЗ	+0,71*		-0,58*	-0,55*	+0,41#	+0,35#	+0,38#	+0,48#		-0,57*	-0,52*	
N	-0,58*			+0,51#			-0,40*	-0,35*	-0,52*	+0,45#	+0,38#	-0,47
K _{gst}	-0,55*	+0,51#					-0,44*	-0,54*	-0,57*	+0,58#	+0,49#	-0,49
ССТ диспепсії	+0,41#											
IR	+0,35#						+0,55*					
V _{ps}	+0,38#	-0,40*	-0,44*			+0,55*						
TGFβ1*	+0,48#	-0,35*	-0,54*									
ІРТ		-0,52*	-0,57*									
Дебіт-година ліпази	-0,57*	+0,45#	+0,58#									
Фекальна еластаза	-0,52*	+0,38#	+0,49#									
P-ізоамілаза сечі	-0,47*	-0,49*										

Примітка. * r. # η.

відно (13,82 ± 0,15) % і (15,36 ± 0,07) % (p < 0,05), K_{gst} — 73,4 ± 12,5 та 125,2 ± 11,6 (p < 0,05).

Результати аналізу кореляційних взаємозв'язків між показниками ультразвукової гістографії та клінічними і лабораторними даними наведено в таблиці.

Показник K_{gst} був пов'язаний з іншими показниками гістографії: обернено пропорційно — з показником L і прямо пропорційно — з показником N. Це пояснюється тим, що K_{gst} розраховується з урахуванням L і N [4]:

$$K_{gst} = \frac{N}{P \cdot L} \cdot 10\,000.$$

K_{gst} обернено пропорційно корелював із TGF-β1 та V_{ps} у ЧС, а також з IR у ЧС. Це свідчить про більшу вираженість ХП при погіршенні її кровопостачання, оскільки V_{ps} та IR підвищуються при зниженні кровообігу у непарних гілках ЧВА. Логічно припустити, що при зниженні кровообігу в ПЗ, особливо після харчового навантаження, функціонування органа погіршуватиметься і виникнуть умови для розвитку запалення та структурних змін. З другого боку, обернено пропорційний зв'язок між K_{gst} і TGF-β1, імовірно, свідчить про більшу вираженість фіброзу ПЗ на тлі ХП. Це підтверджується прямо пропорційною кореляцією між показником L ультразвукової гістографії ПЗ і TGF-β1. Отже, мож-

на припустити, що як показник L, так і рівень TGF-β1 у крові можна використовувати для непрямої оцінки ступеня фіброзу залози при ХП. Це припущення ґрунтується на даних про збільшення L при збільшенні вираженості фіброзу ПЗ [4]. Є дані щодо зростання рівня TGF-β1 у крові при фіброзі печінки та ПЗ [6, 17, 19]. Важливе значення має прямо пропорційний зв'язок між IR та V_{ps} у ЧС. Ми пояснюємо його тим, що обидва показники підвищуються при погіршенні кровообігу у непарних гілках ЧВА [7]. Вважаємо за доцільне звернути увагу на прямо пропорційний зв'язок між показником L та IR у ЧС. Цей зв'язок, імовірно, є результатом збільшення фіброзу ПЗ при зменшенні кровопостачання органа. На зв'язок між ступенем фіброзу ПЗ та порушенням кровообігу в залозі вказує прямо пропорційна залежність між L ПЗ та V_{ps} у ЧС.

Про те, що при зниженні K_{gst} наростає загрошення ХП, свідчать обернено пропорційні залежності між K_{gst} і ІРТ у крові, P-ізоамілази у сечі, а також прямо пропорційні зв'язки між K_{gst} і дебіт-годиною ліпази та рівнем фекальної еластази-1.

З урахуванням прямо пропорційної кореляції між N та K_{gst} логічно, що N також мав аналогічні зв'язки з дебіт-годиною ліпази та результатами фекального еластазного тесту, а також з ІРТ, P-ізоамілазою в сечі, V_{ps}. Таким чином, як і при

зниженні N, так і при зменшенні K_{gst} збільшується ступінь феномену «відхилення» ферментів у кров і зовнішньосекреторна недостатність ПЗ (див. таблицю).

Важливо, що L ПЗ має прямо пропорційний зв'язок з L печінки, що свідчить про високу частоту поєданого ураження та фіброзу обох органів. Дійсно, хронічні дифузні захворювання печінки і ПЗ у багатьох випадках мають спільні етіологію та патогенез і тому розвиваються разом [20].

Паралельно зі зростанням ступеня фіброзу ПЗ у хворих на ХП погіршувалася зовнішньосекреторна функція залози, про що свідчили обернено пропорційні зв'язки між L ПЗ та результатами фекального еластазного тесту і дебіт-годиною ліпази. Про фіброзування ПЗ свідчила вираженість клінічних виявів ХП. Установлено позитивний зв'язок між L та ССТ диспепсії, переважно з вираженістю кишкової диспепсії, яка є характернішою для панкреатичної недостатності [20]. Важливо, що зв'язок L ПЗ із ССТ бо-

льового синдрому не встановлено, тобто фіброзування залози впливає саме на клінічні вияви зовнішньосекреторної недостатності і не пов'язане з вираженістю загострення ХП.

Висновки

Кореляційне «дзеркало» показників ультразвукової гістографії ПЗ при ХП свідчить про можливість використання цих показників як непрямих маркерів фіброзу ПЗ та оцінки вираженості загострення ХП.

З огляду на те, що показники ультразвукової гістографії ПЗ визначаються автоматично при проведенні сонографії і при обчисленні отриманих даних, немає потреби у додаткових інвазивних дослідженнях та матеріальних витратах, вважаємо доцільним та інформативним проведення гістографії.

Перспективи дослідження полягають у розробці лікування, спрямованого на гальмування фіброзу ПЗ при ХП.

Список літератури

1. Алкогольная болезнь органов пищеварения: клинические очерки / Под ред. Н.Б. Губергриц, Н.В. Харченко. — К.: Новый друк, 2009. — 180 с.
2. Богер М.М. Методы исследования поджелудочной железы. — Новосибирск: Наука, 1982. — 240 с.
3. Григорьева И.Н., Рагино Ю.И. Роль матриксных металлопротеиназ и некоторых цитокинов в развитии фиброза поджелудочной железы // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 5. — С. 16—20.
4. Губергриц Н.Б., Баринаева Н.Е., Беляев В.В. и др. Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивирующего панкреатита // Мед. визуализация. — 2002. — № 1. — С. 48—58.
5. Губергриц Н.Б., Христинич Т.Н. Клиническая панкреатология. — Донецк: Лебедь, 2000. — 416 с.
6. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. — М.: Гэотар-Медиа, 2011. — 168 с.
7. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Методика ультразвукового исследования сосудистой системы: технология сканирования, нормативные показатели. Метод. пособие. — М.: Б. и., 2002. — 39 с.
8. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. — Донецк: Папакица Е.К., 2006. — 214 с.
9. Масев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 2005. — 504 с.
10. Степанов Ю.М., Гравіровська Н.Г. Динаміка захворюваності та поширеності основних хвороб органів травлення в Україні за 5 останніх років // Гастроентерологія: Міжвід. зб. — Дніпропетровськ: Журфонд, 2012. — Вип. 46. — С. 3—12.

11. Уманский В.Я., Зяблицев С.В., Чернобривцев П.А., Пищулина С.В. Использование информационной системы «УРАН» для управления качеством лабораторных исследований // Вестн. гигиены и эпидемиол. — 2002. — Т. 6, № 1. — С. 87—91.
12. Akshintala V.S., Hutfless S.M., Yadav D. et al. A population-based study of severity in patients with acute or chronic pancreatitis // Pancreas. — 2013. — Vol. 42, N 8. — P. 1245—1250.
13. Bachem M., Schneider E., Gross H. Identification, culture and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 115. — P. 421—432.
14. Cartmell M.T., Kingsnorth A.N., O'Reilly D.A. et al. Fecal elastase 1 measurement in chronic pancreatitis // Clin. Chem. Lab. Med. — 2005. — Vol. 43, N 1. — P. 97—98.
15. Domínguez-Muñoz J.E. Latest advances in chronic pancreatitis // Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Vol. 36, suppl. 2. — P. 86—89.
16. Ellenrieder V., Schneiderhan W., Bachem M., Adler G. Fibrogenesis in the pancreas // Roczn. Akad. Med. Białymst. — 2004. — Vol. 49. — P. 40—46.
17. Grigorieva I.N., Ragino Yu., Nikitenko T.M. MMP9 and TGF-1beta serum levels in pancreatitis with deferent severity index // Gut. — 2010. — Vol. 59 (suppl. III). — P. A328.
18. Hernandez C.A., Nicolas J. C., Fernandez J., Pizarro P. Determination of plasma trypsin-like activity in healthy subjects, patients with mild to moderate alcoholic chronic pancreatitis, and patients with nonjaundice pancreatic cancer // Dig. Dis. Sci. — 2005. — Vol. 50, N 11. — P. 2165—2169.
19. SriManjari K., Nallari P. et al. Plasma TGF-β1, MMP-1 and MMP-3 levels in chronic pancreatitis // Indian J. Clin. Biochem. — 2012. — Vol. 27, N 2. — P. 152—156.
20. Testoni P.A., Mariani A., Arcidiacono P.G. Acute and chronic pancreatitis: new concepts and evidence-based approaches. — Turin: Edizioni Minerva Medica S. p. A., 2013. — 193 p.

В. Я. Колкина

Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

Клинико-патогенетическое значение ультразвуковой гистографии в диагностике выраженности фиброза поджелудочной железы и обострения хронического панкреатита

Цель — оценить клинико-патогенетическое значение и диагностические возможности ультразвуковой гистографии в диагностике фиброза поджелудочной железы (ПЖ) и обострения хронического панкреатита (ХП).

Материалы и методы. Обследованы 186 пациентов с ХП. Выполняли общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови и мочи, дуоденальное зондирование, копроскопию, иммуноферментное и радиоиммунное исследование, оценивали уровень TGF- β 1 в крови и панкреатической эластазы-1 в кале, выполняли ультразвуковое исследование ПЖ и печени, ультразвуковую гистографию ПЖ и печени, доплерографию брюшного отдела аорты, чревного ствола (ЧС), верхней брыжеечной артерии.

Результаты. Установлено, что гистографический коэффициент ультразвуковой гистограммы ПЖ обратно пропорционально коррелировал с показателем уровня серости, который встречается чаще всего в данной области (L), уровнем иммунореактивного трипсина в крови, TGF- β 1, P-изоамилазы в моче и пиковой систолической скоростью кровотока (V_{ps}) в ЧС и прямо пропорционально — с показателем однородности ткани, индексом резистентности (IR) в ЧС, дебит-часом липазы и уровнем фекальной эластазы-1, IR — прямо пропорционально с V_{ps} в ЧС, показателем L, L ПЖ — прямо пропорционально с V_{ps} в ЧС, L печени, обратно пропорционально — с результатами фекального эластазного теста, дебит-часом липазы, L — прямо пропорционально со средней степенью тяжести диспепсии. Связи между L ПЖ и средней степенью тяжести болевого синдрома не выявлено.

Выводы. Изучение корреляционных связей показателей ультразвуковой гистографии ПЖ позволяет рекомендовать использование данного метода для диагностики фиброза ПЖ и оценки обострения ХП.

Ключевые слова: хронический панкреатит, клинические проявления, фиброз поджелудочной железы, ультразвуковая гистография, функциональное состояние поджелудочной железы.

V. Ya. Kolkina

Donetsk National Medical University of Maxim Gorky

Clinical and pathogenetic significance of ultrasonic gistography in the diagnosis of pancreatic fibrosis and exacerbation of chronic pancreatitis

Objective — to assess clinical and pathogenetical significance and diagnostic capabilities of the ultrasonic gistography in the diagnosis of pancreatic fibrosis and exacerbation of chronic pancreatitis (CP).

Materials and methods. The article presents data of investigations of 186 patients with CP. We investigated clinical blood count, urine analysis, biochemical blood test, duodenal intubation test, coproscopy, immunofermental and radioimmune study, assessed blood level of TGF β 1, fecal elastase-1, performed the sonography and ultrasonic gistography of liver and pancreas, dopplerography of the abdominal aorta, celiac trunk (CT) and superior mesenteric artery.

Results. It has been established that gistographic coefficient of ultrasonic gistography had negative correlation with an L and positive with N, gistographic coefficient was negatively correlated with TGF β 1 and V_{ps} in CT, as well as with IR in CT. The positive relationship between IR and V_{ps} in CT, a positive relationship between L and IR in CT, a positive correlation between a V_{ps} in the CT and L, negative correlation between gistographic coefficient and immune reactive trypsin in blood, P-isoamylase in urine, and the positive correlation between gistographic coefficient and debit-hour lipase, fecal elastase-1 have been established. L of pancreas is expressed by a positive correlation with liver, L of pancreas associated with negative relationship between L of liver and negative relationship between L of pancreas and fecal elastase-1, debit-hour of lipase, was found a positive relationship between L and average severity of manifestations of dyspepsia, but it wasn't found correlation between L of pancreas and average severity of manifestations of pain.

Conclusions. The investigation of ultrasonic gistography's correlations of pancreas enabled to conclude about the possibility of this method using in diagnosing of pancreatic fibrosis and evaluation of CP exacerbation.

Key words: chronic pancreatitis, clinical manifestations, fibrosis of the pancreas, ultrasonic gistography, functional state of the pancreas.

Контактна інформація

Колкіна Вікторія Яківна, к. мед. н., доцент

E-mail: kolkin@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 1 серпня 2014 р.