

РОЛЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Велигоцкий Н. Н., Клименко М. В., Арутюнов С. Э.

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. 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.

Рост заболеваемости острым панкреатитом (ОП), частое развитие тяжелого течения с деструктивными изменениями и высокой летальностью, обуславливают актуальность качественной и своевременной диагностики в стационаре хирургического профиля. Заболеваемость ОП в Украине составляет 10,2 на 10 000 населения, общая летальность при ОП колеблется от 4,5 до 15%, при деструктивных формах – 24–60%, а послеоперационная летальность достигает 70%. Вопросы ранней диагностики ОП и своевременного хирургического лечения являются актуальными и сложными в современной абдоминальной хирургии [1, 2, 5, 6].

Среди разнообразия механизмов повреждения 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. 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 ЭРХПГ, происходит значительный системный выброс цитокинов [4, 7, 8, 10, 11].

При ОП существуют два исхода воспалительного процесса: первый – восстановление нормальной структуры ПЖ и нормализация её 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 [7, 8, 10].

Новые молекулярные технологии позволяют определить ОП как состояние воспаления, деструкции ацинарных и дуктального клеток, интра- и перилобулярного фиброза, невозвратного рубцевания паренхимы. По мнению специалистов, некроз, апоптоз и фиброз являются процессами динамическими и сопровождаются контролем полипептидов. Полипептиды, к которым относятся – трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta 1$), 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 [10, 11, 12, 13, 14].

Однако, вышеизложенные данные еще не всегда учитываются в хирургической практике. В связи с этим поиск информативного и относительно простого метода, позволяющего улучшить качество диагностики и оценки тяжести ОП в ургентной хирургии, является одной из приоритетных проблем неотложной панкреатологии [3, 5, 6, 9, 11]. Практически не изучена диагностическая и прогностическая роль при различных степенях тяжести острого панкреатита TGF- $\beta 1$ – одного из самых универсальных маркеров, который оказывает влияние на процессы инициации пролиферации фибробластов и кооперацию клеток воспаления в ПЖ.

Цель работы – определить диагностическое значение плейотропного цитокина при различных степенях тяжести у больных с острым панкреатитом на основании изучения особенностей содержания трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) в сыворотке крови в первые 24–48 часов заболевания.

Матеріали і методи

Проаналізовані результати власних спостережень за 71 хворим, знайденим на стаціонарному лікуванні в хірургічних відділеннях Харківської ГКБСНМП ім. проф. А. І. Мещанинова. Основну групу клінічного спостереження склали 51 пацієнт з ОП: 20 – з легкою формою, 12 – з середньої, 19 – з важкою ступенню. Клінічну групу порівняння склали 20 хворих з абдомінальним болювим синдромом (АБС), викликаним гострим гастритом (20%) і дискинезією ЖВП з калькулізом жовчного міхура (35%). В контрольну групу увійшли 10 здорових лікарів віком 23–30 років (5 жіночої і 5 чоловічої статі), у яких досліджувався рівень ТГФ- β 1 в сироватці крові для визначення норми значень. Хворі в клінічних групах були репрезентативні за статтю, віком, супутньої патології і були в найбільш продуктивному віці. В сформованих групах ретроспективно проведено оцінку клініко-анамнестических, лабораторних, інструментальних і терапевтичних показувачів.

В діагностиці характеру і ступеня ураження ПЖ, для визначення тактики терапії у пацієнтів використовували положення Приказу МОЗ України № 297 від 2.04.2010 року «Стандарти надання медичної допомоги хворим з невідкладними хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини». В комплексному дослідженні пацієнтів використовувалася експрес-діагностика ОП, заснована на виявленні підвищеної концентрації антигена трипсиногена-2 в сечі за допомогою імунохроматографії. Висока чутливість (95,8%) і специфічність (95,2%) за відношенням до ОП дозволяла уникнути гіпердіагностики ОП на догоспітальному етапі.

В зв'язі з тим, що одним з важливих патоморфологічних субстратів панкреатиту є гіперактивація фіб्रोпластических процесів в тканині залози, досліджено вміст ТГФ- β 1 в сироватці крові імуноферментним методом з використанням стандартних наборів «ТГФ- β 1 ELISA (EIA-1864, «DRG» Німеччина)». Досліджували значення ТГФ- β 1 на фотометрі в перші 24–48 годин з моменту надходження в стаціонар в відповідних групах і виражали в нанограммах на мілілітр.

Методами описательної статистики визначали числові характеристики показувачів (математичне сподівання, середньоквадратичне відхилення, помилка середнього). В якості критерію достовірності значень показувачів між групами, наряду з параметричним критерієм t-Стюдента, застосовували непараметричний критерій ϕ -Фішера

Результати і їх обговорення

В групі пацієнтів з ОП легкої ступені більшість хворих була жінок – 14 (70%), чоловіків – 6 (30%). Середній вік в групі становить – 44,4 років. Основними факторами виникнення ОП в даній групі були: 6 (30%) – бiliarний фактор, 5 (25%) – вживання алкоголю, 7 (35%) – алиментарний фактор, 2 (10%) – після проведення ЕРХПГ. Всі хворі надійшли в стаціонар через 6–24 години з початку захворювання. Койко-день в середньому становить 7,1 доби. Летальність становить – 0%.

В групі ОП со середньої ступеню тяжкості більшість хворих – 7 (58,3%) була жінок, чоловіків – 5 (41,7%). Середній вік в групі становить – 51,3 років. Основними факторами виникнення ОП в даній групі були: 7 (58,3%) – бiliarний фактор, 3 (25%) – вживання алкоголю, 2 (16,7%) – алиментарний фактор. Всі хворі надійшли в стаціонар через 7–24 години з початку захворювання. Койко-день в середньому по групі становить 8,6 доби. Оперировані – 2 (16,7%). Летальність становить 0%.

В групі пацієнтів з ОП важкої ступені більшість були чоловіки – 13 (68,4%) і 6 (31,6%) була жінок. Середній вік в групі становить – 50,2 років. Основними факторами виникнення ОП в даній групі були: вживання алкоголю – 13 (68,4%) і 6 (31,6%) – бiliarний фактор. Середні показувачі часу надходження в стаціонар мали деякі особливості – половина хворих надійшли в стаціонар через 1,5–10 годин з початку захворювання, друга половина через 24–72 години. Койко-день в середньому становить 28,4 доби. Оперировано – 15 хворих (79%). Летальність в даній групі становить 26,3% (5 пацієнтів). Основна причина смерті – змішаний (жировий-геморагічний) панкреонекроз з субтотальним ураженням тканини ПЖ, ускладнений розлитим фібринозним перитонітом, забрюшинна флегмона з переходом на корінь брыжейки тонкого кишечника.

Вміст ТГФ- β 1 в перші 24–48 годин у хворих з легкою ступеню тяжкості ОП становив $40,2 \pm 9,3$ нг/мл, середньої тяжкості – $80,9 \pm 12,2$ нг/мл. Так, у пацієнтів со середньої ступеню тяжкості ОП рівень плейотропного цитокіна був в 4 рази вище за порівнянням з здоровими людьми – $20,7 \pm 3,1$ нг/мл ($P < 0,001$) і в 2 рази вище за порівнянням з пацієнтами групи з легкою ОП. В середньому рівень ТГФ- β 1 у хворих з важкою ступеню ОП становив $154,5 \pm 24,6$ нг/мл, що в 8,6 рази більше рівня здорових, в 3,8 рази вище за порівнянням з легкою і в 1,9 рази – за порівнянням со средне-важкою формою ОП ($P < 0,001$).

Висшеописана закономірність змусила провести детальний аналіз отриманих даних в групі оперированих – 15 хворих. У даного

контингента больных средний показатель TGF- β 1 достигал $173,4 \pm 27,8$ нгр/мл в первые 24–48 часов.

Умеренное повышение TGF- β 1 до $30,8 \pm 3,62$ нгр/мл у пациентов с АБС по сравнению со здоровыми лицами ($20,7 \pm 3,1$ нгр/мл) следует объяснить болевым синдромом и умеренно выраженными проявлениями хронических воспалительных заболеваний.

Полученные данные согласуются с мнением авторов [10, 11, 12, 13, 14], доказавших что трансформирующий фактор роста β 1 – является предиктором, оказывающим 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 ОП. TGF- β 1 играет важную роль в развитии фиброза и потенцировании апоптоза клеток ПЖ.

Выводы

1. Уровень показателей плеiotропного цитокина – TGF- β 1 в сыворотке крови у больных с ОП зависит от степени тяжести патологического

процесса в поджелудочной железе. Для больных с ОП в первые 24–48 часов заболевания уровень TGF- β 1 является диагностически значимым: для средней степени – $80,9 \pm 12,6$ нгр/мл, для тяжелых форм $154,5 \pm 24,6$ нгр/мл.

2. Для больных с абдоминальным болевым синдромом, вызванным острым гастритом (20%) и дискинезией ЖВП с калькулёзом желчного пузыря (35%), уровень TGF- β 1 в первые 48 часов заболевания составляет $30,8 \pm 3,62$ нгр/мл. Уровень содержания TGF- β 1 в сыворотке крови у здоровых людей 25–30 лет составляет $20,7 \pm 3,1$ нгр/мл.

Таким образом, в ходе исследования доказана перспектива использования в комплексе диагностики ОП противовоспалительного цитокина TGF- β 1 в сыворотке крови, величины которого коррелируют 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 асцит-перитонита носят абактериальный характер, а тяжесть состояния больных обусловлена выраженной панкреатогенной токсемией [3, 6, 11, 14]. Представление о состоянии цитокинового статуса является дополнительной информацией для ранней диагностики деструктивного панкреатита, что особенно важно для начала превентивного лечения и решении об оперативном вмешательстве.

Литература

1. Велигоцкий Н. Н. Некоторые нерешенные вопросы классификации и лечебно-диагностической тактики при остром панкреатите / Велигоцкий Н. Н., Велигоцкий А. Н., Федак Б. С., [та ін.] // Вестник клуба панкреатологов. – 2010. – № 3. – С. 36–38.
2. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология. / Губергриц Н. Б., Христинич Т. Н. – Донецк: «Лебедь», 2000. – 413 с.
3. Клименко М. В. Ранняя и дифференциальная диагностика острого панкреатита у хирургических больных. / Матеріали НПК молодих вчених, присвяченої 150-річчю заснування Харківського медичного товариства. 30.11. – Харків. – 2011. – С. 48–49.
4. Кудрявцев К. В. Эволюция каскада комплемента: ранние этапы. / Кудрявцев К. В., Полевщиков А. В. // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4. – № 1. – С. 11–21.
5. Кузнецов Н. А. Пути улучшения результатов лечения больных панкреонекрозом / Кузнецов Н. А., Родоман Г. В., Шалаева Т. И., Наливайский А. А. // Хирургия им. Пирогова. – 2008, – № 5. – С. 25–27.
6. Кузнецов Н. А. Проблема прогнозирования тяжести клинического лечения и исхода некротического панкреатита. / Кузнецов Н. А., Родоман Г. В., Шалаева Т. И. [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтер., гепатол. – 2004. – № 1. – С. 21–26.
7. Минаев С. В. Исследование значения цитокинов в патогенезе острой хирургической патологии брюшной полости. / Минаев С. В. Кнорринг Г. Ю.; Практическая медицина. – 2004. – 4 (9) декабрь. – С. 49–51.
8. Шабанов В. В. Роль цитокинов и других сигнальных молекул в патогенезе острого панкреатита / Шабанов В. В. // Вестник Росс, академ. мед. наук. – 2003. – № 9. – С. 44–47
9. Imrie C. Prognosis of acute pancreatitis. // Ann. Ital. Chir. – 1995. – V. – 66 (2). – P. 187–189.
10. Karnitz Larry M. Cytokine receptor signaling mechanisms. / Karnitz Larry M., Abraham Robert T. // Curr. Opin. Immunol. – 1995. – V. 7. – № 3. – P. 320–326.
11. Pedersen N. Alcohol modulates circulating levels of interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 in chronic pancreatitis / Pedersen N., Larsen S., Seidelin J. B., Nielsen O. H. // Scand J Gastroenterol. – 2004; Vol – 39. – P. 277–280.
12. Su S. B. Expression of transforming growth factor-beta in spontaneous chronic pancreatitis in the WBN. / Su S. B., Motoo Y., Xie M. J. Kob // rat. Dig Dis Sci. – 2000; – V. 4. – P. 151–159
13. Wynn T. A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis / Wynn T. A. // J Pathol/ – 2008; – V. 214. – P. 199–210.
14. Yoo B. M. Amelioration of pancreatic fibrosis in mice with defective TGF-beta signaling. / Yoo B. M., Yeo M., Oh T.Y. [et al.] // Pancreas – 2005. – V. 30. – P. 27–29.

РОЛЬ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ В ВИЗНАЧЕННІ ВАЖКОСТІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

*Велігоцький М. М., Клименко М. В., Арутюнов С. Є.
Харківська медична академія післядипломної освіти*

Проаналізовані дані по вивченню особливостей змісту трансформуючого фактора росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) в сироватці крові у хворих з гострим панкреатитом різного ступеня тяжкості. Доведено діагностичне значення рівня TGF- $\beta 1$ показника, що є маркером проліферації фібробластів і кооперації клітин запалення в підшлунковій залозі.

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

ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR IN DETERMINING THE SEVERITY OF ACUTE PANCREATITIS

*N. N. Veligotskiy, M. V. Klimenko, S. E. Arutyunov
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education*

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. 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.

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