

Б.Ф. ШЕВЧЕНКО, А.М. БАБИЙ, О.М. ТАТАРЧУК,  
В.А. МАКАРЧУК, О.П. ПЕТИШКО

## НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ФИБРОЗНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ И АКТИВНОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

ГУ «Институт гастроэнтерологии Национальной академии медицинских наук Украины»,  
г. Днепропетровск,  
Украина

**Цель.** Разработать программу неинвазивной оценки активности воспаления и степени фиброзной трансформации поджелудочной железы при хроническом панкреатите.

**Материал и методы.** У 86 пациентов проведено сопоставление результатов биохимических, иммунологических и соноэластометрических обследований с данными морфологической оценки биоптатов поджелудочной железы (ПЖ), полученных во время хирургических вмешательств в связи с осложнениями хронического панкреатита (ХП). Возраст пациентов от 26 до 76 лет, мужчин было 69 (80,2%), женщин 17 (19,8%).

**Результаты.** У 86 пациентов были выполнены следующие оперативные вмешательства: у 27 (31,3%) – симптоматические операции как первый этап хирургического лечения (наружное дренирование псевдокист, обходные анастомозы и др.), у 16 (18,7%) – дренирующие операции (цистогastro-, цистоjeuno-, цистопанкреато-, панкреатоеюностомия), у 43 (50,0%) – резекционно-дренирующие (операции Фрея, Бегера и гибридные модификации) и резекционные (дистальные резекции ПЖ).

По данным ROC-анализа неинвазивной оценки активности воспаления установлена высокая чувствительность и специфичность PMN-elastase (83,3% и 92,9%) и соотношения TNF- $\alpha$ /IL-10 (91,7% и 84,6%), оценки степени фиброзной трансформации ПЖ – соотношения оксипролин белковосвязанный (HPp/b) / оксипролин свободный (HPf) – HPp/b/HPf (93,3% и 88,9%) и TNF- $\alpha$ /TGF- $\beta$ 1 (87,8% и 81,8%), оценки степени фиброзной трансформации ПЖ по данным соноэластометрии анатомических отделов ПЖ – головки (83,3% и 88,9%) и тела ПЖ (81,8% и 76,9%), оценки активности воспаления в головке ПЖ при ранней (73,3% и 80,0%) и поздней (87,5% и 100,0%) степенях фиброза ПЖ при ХП.

**Заключение.** Таким образом, показатели PMN-elastase, соотношений TNF- $\alpha$ /IL-10 HPp/b/HPf, TNF- $\alpha$ /TGF- $\beta$ 1, соноэластометрии головки и тела ПЖ в оценке степени фиброзной трансформации и активности воспаления ПЖ позволили установить валидность каждого из методов исследований и использовать их как диагностические неинвазивные маркеры морфологического состояния ПЖ при ХП.

*Ключевые слова:* поджелудочная железа, хронический панкреатит, фиброзная трансформация, активность воспаления, неинвазивные маркеры

**Objectives.** To work out the program of non-invasive assessment of inflammation activity and fibrous transformation degree of the pancreas at chronic pancreatitis.

**Methods.** The comparison analysis of biochemical, immunological and sonoelastometric results with those of morphological assessment of the pancreatic biopsies obtained during surgical interventions due to the complications of chronic pancreatitis had been carried out in 86 patients. Age of patients varied from 26 up to 76, there were 69 (80,2%) males and 17 (19,8%) females.

**Results.** The followings operative interventions had been performed in 86 patients: in 27 (31,3%) – symptomatic operations as the first stage of surgical treatment (external drainage of pseudocysts, gastroenteric bypass and others), in 16 (18,7%) – drainage operations (cystogastro-, cystojeuno-, cystopancreatico-, pancreatico-jejunosotomy), in 43 (50,0%) – resection-drainages (Beger's and Frey's procedures so as hybrid modifications) and resections (distal resections of the pancreas).

According to ROC analysis of the non-invasive assessment of inflammation activity, the high sensitivity and specificity were typical for PMN-elastase (83,3% and 92,9%) and the ratio of TNF- $\alpha$  / IL-10 (91,7% and 84,6%), the evaluation of the fibrotic transformation degree of the pancreas – the ratio between protein-bonded hydroxyproline (HPp/b) and free hydroxyproline (HPf) – HPp/b / HPf (93,3% and 88,9%) and TNF- $\alpha$ /TGF- $\beta$ 1 (87,8% and 81,8%), the estimation of the severity of the fibrotic transformation according to the sonoelastometric images of anatomical parts of the pancreas – a head (83,3% and 88,9%) and a body (81,8% and 76,9%), the valuation of inflammation activity in the head of pancreas at the early (73,3% and 80,0%) and later (87,5% and 100,0%) degrees of pancreatic fibrosis at chronic pancreatitis.

**Conclusion.** Thus, indices of PMN-elastase, the ratio of TNF- $\alpha$ /IL-10, HPp/b/HPf, TNF- $\alpha$ /TGF- $\beta$ 1, sonoelastometry of pancreatic head and body in assessing of fibrotic transformation degree and pancreatic inflammation activity allowed establishing validity of each research methods and using them as diagnostic non-invasive markers of the morphological state of the pancreas at chronic pancreatitis.

*Keywords:* pancreas, chronic pancreatitis, fibrous transformation, inflammation, non-invasive markers

Novosti Khirurgii. 2015 May-Jun; Vol 23 (3): 275-285

Non-Invasive Assessment of Fibrous Transformation and Inflammatory Activity of the Pancreas at Chronic Pancreatitis

B.F. Shevchenko, A.M. Babi, O.M. Tatarchuk, V.A. Macarchuk, O.P. Petishko

### Введение

По современным представлениям, понятие «хронический панкреатит» (ХП) обозначает хронический полиэтиологический воспалительно-дегенеративный процесс в поджелудочной железе (ПЖ), который характеризуется достаточно длительным течением. Осложнения ХП являются результатом активного воспалительного процесса и воздействия активированных панкреатических ферментов на паренхиму и строму железы с прогрессирующей фиброзной трансформацией ее клеточных элементов, кальцификацией паренхимы, появлением псевдокист, развитием экзокринной, а позже и эндокринной панкреатической недостаточности [1]. Несмотря на прогрессивное развитие современной фармакологии, остается неэффективным консервативное лечение пациентов с ХП и его осложнений. Поэтому, у 30-40% пациентов ХП [2] выполняются различные виды оперативных вмешательств на ПЖ, которые не всегда удовлетворяют хирурга и сопровождаются в 16,8-31,8% случаев послеоперационными осложнениями [3, 4].

В последнее время, в хирургическом лечении осложнений ХП постепенно вырабатывается комплексная концепция, которая предусматривает увеличение количества пациентов с минимальным удалением объема железы, при наличии показаний к резекции, что снижает количество ранних и поздних послеоперационных осложнений, приводит к исчезновению или максимальному снижению болевого синдрома. При этом, эффективность хирургического лечения и выбор способа операции зависит от активности воспаления и тяжести морфологических нарушений, как в самой железе, так и в прилежащих органах [5].

На сегодняшний день «золотым стандартом» в диагностике морфологических нарушений при ХП остается гистологическое исследование биоптатов ПЖ, которое позволяет определить активность воспаления, степень фиброза, аутоиммунный, неопластический процесс в ткани ПЖ [6]. Однако из-за существенных ограничений миниинвазивных пункционных диагностических вмешательств на ПЖ (получение малоинформативного материала, «ошибки попадания», риск осложнений, сложности с динамическим наблюдением) актуальным остается разработка более

безопасных, неинвазивных, и чувствительных методов диагностики ХП, результаты которых тесно коррелировали бы с данными биопсии ПЖ и были бы максимально доступными в клинической практике.

**Цель.** Разработать программу неинвазивной оценки активности воспаления и степени фиброзной трансформации паренхимы поджелудочной железы при хроническом панкреатите.

### Материал и методы

У 86 пациентов (мужчин – 69 (80,2%), женщин – 17 (19,8%), в возрасте 26-76 лет, в среднем (47,5±3,1 лет)), оперированных с осложнениями ХП в отделении хирургии органов пищеварения института, проведено сопоставление дооперационных результатов лабораторных и инструментальных обследований с данными морфологических исследований биоптатов ПЖ, полученных во время хирургического вмешательства. Критериями включения были: постоянный или рецидивирующий болевой синдром, протоковая панкреатическая гипертензия, вирсунгодилатация, кальциноз панкреатической паренхимы, стеноз интрапанкреатической части холедоха с билиарной гипертензией и/или механической желтухой, ретенционные и постнекротические кисты, портальная гипертензия, дуоденальная непроходимость, свищи ПЖ. Контрольную группу составили лица, без признаков ХП (n=30), которые были обследованы лабораторно и инструментально.

Дизайн исследования: в сыворотке крови определяли общеклинические (СРБ, лейкоциты – Л, лимфоциты – Лф, скорость оседания эритроцитов – СОЭ, палочкоядерные нейтрофилы – п/я), биохимические (церулоплазмин (ceruloplasmin, СР), серомукоиды (seromucoid, SM), гексозамины (hexosamines, HAs), гиалуроновая кислота (hyaluronic acid, HA), оксипролин белковосвязанный (protein-bonded hydroxyproline, НРр/б), оксипролин свободный (free hydroxyproline, НРf) и иммунологические (трансформирующий фактор роста-β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1), фактор некроза опухоли-α (factor of necrosis of tumour-α, TNF-α), интерлейкин-10 (Interleukine-10, IL-10) показатели.

По содержанию в сыворотке крови СР и SM оценивали активность воспалительных

процессов в организме. Процессы фиброза оценивали по содержанию HPrp/b и HPrf, HA и HAS.

Определение уровня TNF- $\alpha$  и IL-10 в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом (тест-наборы фирмы ЗАО «Вектор-бест» (г. Новосибирск)). Уровень TGF- $\beta$ 1 определяли иммуноферментным методом тест-набором фирмы «DRG International, Inc.», Germany. Уровень PMN-elastase в кале определяли с помощью иммуноферментного анализа (тест-наборы фирмы «Imundiagnostik»). Иммуноферментный анализ выполняли с помощью иммуноферментного анализатора “Stat Fax 303 Plus” (США).

Ультразвуковая эластография и эластометрия ПЖ проводилась транскутанным доступом методом сдвиговой волны в режиме Shear Wave Elastography (SWE) с помощью датчика для конвексного сканирования частотой 1-5 МГц при использовании ультразвукового сканера Premium-класса Ultima PA Expert (Radmir, Украина). Консистенцию ПЖ оценивали по характеру цветового картирования и его распределения по цветовой шкале «blue-green-yellow-red color». Наиболее «жесткая» ткань представлена в красном цвете, ткань средней «жесткости» – в желтом цвете, промежуточная «жесткость» проявляется зеленым спектром, «мягкие» ткани окрашиваются в голубой или синий цвет [7]. Степень «жесткости» ткани ПЖ по SWE оценивали в кПа. Для этого проводили не менее двух измерений SWE в области головки, тела и хвоста ПЖ. Полученные показатели сравнивали с данными SWE у 10 здоровых лиц.

Для морфологической оценки степени фиброза ПЖ при ХП по M. Stolte [8] исследовали биоптаты из головки, тела и хвоста ПЖ, полученные во время операций. Биоптаты фиксировали в 10,0% растворе нейтрального формалина, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори в модификации Слинченко.

Методом компьютерной морфометрии определяли площадь фиброзной ткани по отношению к общей площади биоптата. Морфометрию биоптатов проводили с помощью программного обеспечения Image J 1.45S (“National Institutes of Health”, USA).

Статистические расчеты проводились с помощью программного пакета MedCalc v12.7.0.0 Graced-EAT, которая есть в открытом доступе для загрузки на официальном сайте

разработчика программы <http://www.medcalc.org/download.php>.

Для описания данных использовались: среднее арифметическое выборки (M), стандартная ошибка среднего (m), абсолютное и относительное количество исследованных. Сравнения средних значений переменных осуществляли с помощью параметрического метода (t-критерия Стьюдента) при нормальном распределении данных. Соответствие закону нормального распределения проверяли с помощью метода Шапиро-Уилка. В других случаях использовали непараметрический метод (U-критерий Мана-Уитни). Для сравнения частот распределения переменных в двух группах проводили с помощью  $\chi^2$ -теста. Различия средних считались достоверными при достигнутом уровне значимости (p) ниже 0,05. Для оценки диагностической эффективности показателей использовали ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой (AUC), по значению которой и определяли качество диагностической модели. Используя пороговые значения, рассчитывали чувствительность, специфичность, позитивную и негативную прогностическую ценность. При ROC-анализе показателей были выбраны оптимальные пороговые значения для максимальной суммы чувствительности и специфичности.

## Результаты

Среди оперированных пациентов были выявлены следующие осложнения ХП и их сочетания (таблица 1). У одного пациента выявлено более двух осложнений.

У 86 пациентов были выполнены следующие оперативные вмешательства: у 27 (31,3%) – симптоматические операции как первый этап хирургического лечения (наружное дренирование псевдокиста, обходные анастомозы и др.), у 16 (18,7%) – дренирующие операции (цистогastro-, цистоеюно-, цистопанкреато-, панкреатоеюностомия), у 43 (50,0%) – резекционно-дренирующие (операции Фрея, Бегера, Бернская модификация операции Бегера) и резекционные (дистальные резекции ПЖ).

По данным морфологических исследований биоптатов ПЖ I степень фиброза выявлена в 14 (16,3%), II – в 16 (18,7%), III – в 17 (19,7%), IV – в 39 (45,3%) случаях. Признаки активного воспаления, которые характеризуются нейтрофильной инфильтрацией, встретились в 24,4% случаев, признаки неактивного воспаления, которые характеризуются

Таблица 1

Вид осложнений хронического панкреатита	Количество осложнений	
	абс. число	%
Ретенционные и/или постнекротические кисты	39	45,3
Расширение протока ПЖ (вирсунгодилатация)	42	48,8
Конкремент протока ПЖ (вирсунгокалькулез)	35	40,7
Кальциноз ПЖ	18	20,9
Билиарная гипертензия	6	6,9
Тубулярный стеноз терминального отдела холедоха	11	12,8
Механическая желтуха	14	16,3
Абсцесс ПЖ	3	3,5
Дуоденальная непроходимость	4	4,6
Портальная гипертензия (подпеченочная), асцит	3	3,5
Наружный панкреатический свищ	4	4,6
Холедоходуоденальный свищ	1	1,2

ются лимфоплазмозитарной инфильтрацией, встретились в 66,3%, а отсутствие признаков воспаления отмечено только в 9,3% случаев. Признаки активного воспаления встречались в 4,7 раз чаще ( $\chi^2=18,53$ ;  $p<0,0001$ ) при ранних (I-II) степенях фиброза ПЖ. Признаки неактивного воспаления встречались в 1,8 раз чаще ( $\chi^2=9,33$ ;  $p=0,0023$ ) при поздних (III-IV) степенях фиброза ПЖ. Отсутствие признаков воспаления отмечено в 5,6 раз чаще ( $\chi^2=1,01$ ;  $p=0,315$ ) при поздних степенях фиброза ПЖ (таблица 2).

Признаки активного воспаления в осложнениях ХП встречались при I степени чаще в 1,9 раз, чем при II ( $p>0,05$ ), в 4,1 раза, чем при III ( $\chi^2=7,04$ ;  $p=0,0080$ ), в 14,0 раз, чем при IV ( $\chi^2=22,2$ ;  $p<0,0001$ ), а при II степени чаще в 7,4 раза, чем при IV степени фиброза ПЖ ( $\chi^2=7,14$ ;  $p=0,0075$ ).

Признаки неактивного воспаления в осложнениях ХП встречаются при IV степени чаще в 2,8 раз, чем при I ( $\chi^2=11,18$ ;  $p=0,0008$ ), в 1,5 раз, чем при II ( $p>0,05$ ), а при III чаще в 2,5 раз, чем при I степени фиброза ПЖ ( $\chi^2=3,88$ ;  $p=0,0049$ ).

Сопоставление данных морфологических исследований с лабораторными и инструментальными, выполненными до операции, по-

зволило установить валидность каждого из исследований.

В оценке активности воспаления наибольшая чувствительность и специфичность характерна для PMN-elastase и соотношения TNF- $\alpha$ /IL-10 (таблица 3), что явилось предпосылкой для оценки их диагностической эффективности у больных ХП.

Проведение ROC-анализа и построение соответствующих кривых (рис. 1, 2) позволило установить высокое качество данной диагностической модели, т.к. AUC для PMN-elastase = 0,878 (95% ДИ 0,690-0,972;  $p<0,0001$ ) и AUC для соотношения TNF- $\alpha$ /IL-10 = 0,872 (95% ДИ 0,679-0,909;  $p<0,0001$ ). Пороговое значение PMN-elastase, выше которого диагностировали активное воспаление в ПЖ при ХП, составило 63 нг/мл. Чувствительность, специфичность, PPV и NPV составили 83,3%, 92,9%, 91,0% и 86,6% соответственно.

Соотношение показателей TNF- $\alpha$ /IL-10 было выше у пациентов с ХП при активном воспалении, чем у больных ХП с неактивным воспалением. Для разграничения данных стадий установлено пороговое значение на уровне  $>1,4$ . Чувствительность, специфичность, PPV и NPV составили 91,7%, 84,6%, 84,6% и 91,7% соответственно.

Таблица 2

### Степень фиброзной трансформации и активность воспаления в поджелудочной железе у пациента с осложнениями ХП по данным морфометрии и морфологии

Активность воспаления	Степень фиброза			
	I степень, % (n=14)	II степень, % (n=16)	III степень, % (n=17)	IV степень, % (n=39)
Активное воспаление	71,5	37,5	17,6*	5,1*,**
Неактивное воспаление	28,5	56,3	70,7*	82,1*
Отсутствие воспаления	0	6,2	11,7	12,8

Примечания: \* –  $p<0,05$  – достоверность активности воспаления между I и III, IV степенями фиброза ПЖ; \*\* –  $p<0,05$  – достоверность активности воспаления между II и IV степенями фиброза ПЖ

**Валидность лабораторных методов в оценке активности воспаления при хроническом панкреатите на фоне фиброзной трансформации поджелудочной железы**

Показатель	PMN-elastase	TNF- $\alpha$	IL-10	TNF- $\alpha$ / IL-10	СР	SM	С-РБ	Л	Лф	СОЭ	п/я
Пороговое значение	>63	>18	$\leq 12$	>1,4	>351,8	>0,63	>7,6	>6,9	<36	>10	>3
Чувствительность, %	83,3	69,2	66,7	91,7	92,3	61,5	40,0	80,0	80,0	66,7	80,0
Специфичность, %	92,9	75,0	64,3	84,6	56,3	87,5	83,3	68,8	43,8	50,0	56,3
PPV, %	91,0	69,2	61,6	84,6	63,2	80,0	49,9	70,6	57,2	55,6	63,2
NPV, %	86,6	75,0	69,2	91,7	90,0	73,7	76,9	78,6	70,0	61,6	75,0
AUC	0,878	0,752	0,607	0,872	0,712	0,755	0,550	0,715	0,590	0,567	0,677
95% ДИ	0,690-0,972	0,558-0,893	0,398-0,791	0,679-0,971	0,514-0,909	0,556-0,954	0,196-0,904	0,522-0,908	0,382-0,798	0,358-0,775	0,478-0,877
P (AUC)	<0,0001	0,0080	0,3876	<0,0001	0,0357	0,0122	0,789	0,0293	0,3984	0,5314	0,0819
Точность, %	88,5	66,7	58,6	80,6	72,4	75,9	23,5	71,0	48,4	41,9	51,6

Примечание: NPV – негативная прогностическая ценность, PPV – позитивная прогностическая ценность, AUC – площадь под ROC-кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для AUC

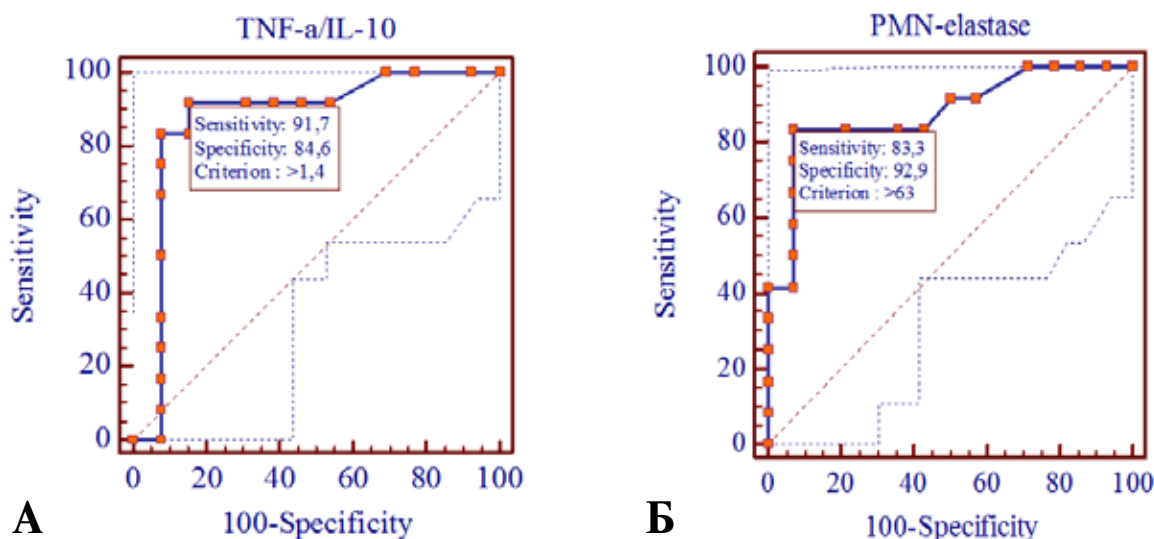


Рис. 1. ROC-кривые соотношения А – TNF- $\alpha$ /IL-10 и Б – PMN-elastase в оценке активности воспаления у пациентов с хроническим панкреатитом на фоне фиброзной трансформации поджелудочной железы

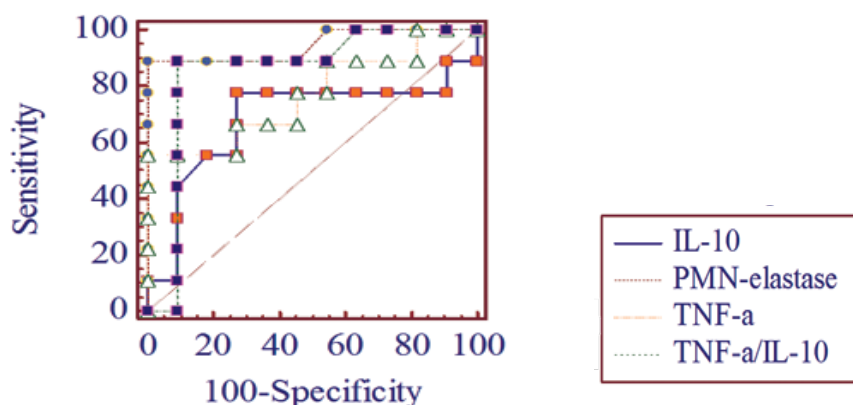


Рис. 2. ROC-кривые IL-10, PMN-elastase, TNF- $\alpha$  и соотношения TNF- $\alpha$ /IL-10 в оценке активности воспаления у пациентов хроническим панкреатитом на фоне фиброзной трансформации поджелудочной железы

Валидность лабораторных методов неинвазивной оценки степени фиброзной трансформации поджелудочной железы при хроническом панкреатите

Показатель	TNF- $\alpha$	TGF- $\beta$ 1	TNF- $\alpha$ /TGF- $\beta$ 1	HRp/b	HRf	HRp/b / HRf	HA <sub>s</sub>	HA
Пороговое значение	>28	>23000	<5,2	>189,26	<6,93	>2,05	<5,64	>1,2
Чувствительность,%	51,2	48,8	87,8	73,3	60,0	93,3	40,0	50,0
Специфичность,%	77,3	72,7	81,8	62,5	66,7	88,9	77,8	75,0
PPV,%	80,8	76,9	89,7	78,6	75,0	93,3	75,0	77,8
NPV,%	45,9	43,2	78,3	55,5	50,0	88,8	43,8	46,2
AUC	0,599	0,571	0,832	0,687	0,600	0,889	0,533	0,527
95% ДИ	0,459- 0,738	0,427- 0,715	0,719- 0,945	0,463- 0,862	0,382- 0,792	0,694- 0,979	0,277- 0,790	0,306- 0,741
P (AUC)	0,1647	0,3352	<0,0001	0,1091	0,4391	<0,0001	0,7988	0,8337
Точность,%	58,7	52,4	85,7	58,3	62,5	87,5	54,2	59,1

Примечание: NPV – негативная прогностическая ценность, PPV – позитивная прогностическая ценность, AUC – площадь под ROC-кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для AUC

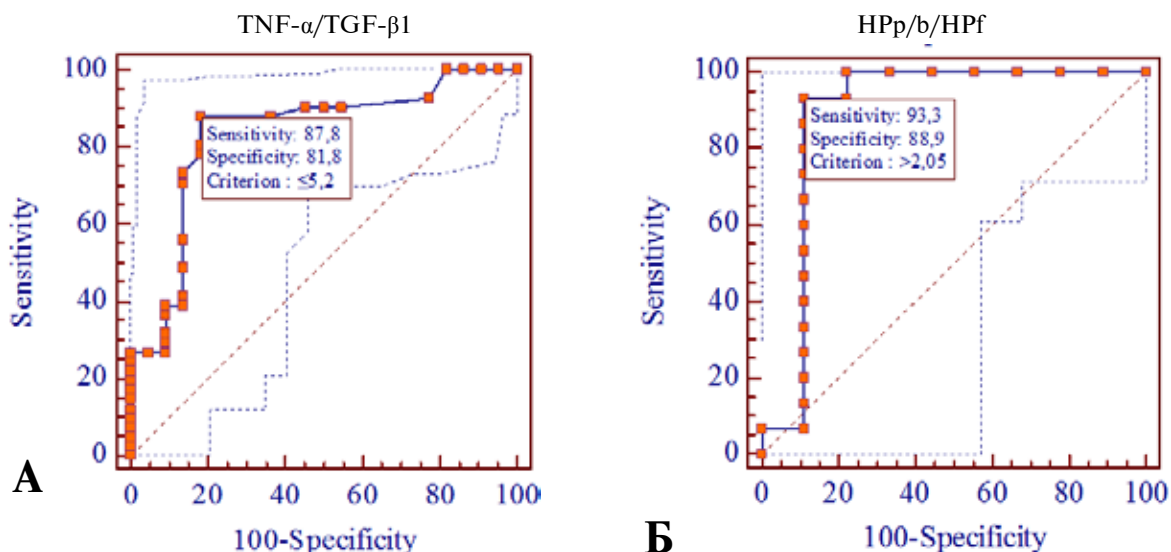
Для определения диагностической ценности биохимических и иммунологических показателей в неинвазивной оценке степени фиброзной трансформации ПЖ при ХП определена валидность каждого из проведенных исследований (таблица 4).

Проведение ROC-анализа и построение соответствующих кривых (рис. 3) позволило установить очень высокое качество диагностической модели с использованием биохимических показателей при оценке степени фиброзной трансформации поджелудочной железы при ХП, т.к. AUC для соотношения HRp/b/HRf = 0,889 (95% ДИ 0,694-0,979;  $p < 0,0001$ ). Превышение порогового значения HRp/b/HRf >2,05 соответствовало V степени фиброза ПЖ при ХП. Чувствительность, специфичность, PPV и NPV составили 93,3%, 88,9%, 93,3% и 88,8% соответственно.

Определение иммунологических показателей в оценке степени фиброзной трансформации ПЖ при ХП, также соответствовало очень высокому качеству диагностической модели, т.к. AUC для соотношения TNF- $\alpha$ /TGF- $\beta$ 1 = 0,832 (95% ДИ 0,719-0,945;  $p < 0,0001$ ). Пороговое значение TNF- $\alpha$ /TGF- $\beta$ 1, ниже которого диагностировали III-IV степень фиброза ПЖ при ХП, составило 5,2. Чувствительность, специфичность, PPV и NPV составили 87,8%, 81,8%, 89,7% и 78,3% соответственно.

Сопоставление показателей соноэластометрии (средние значения жесткости в контрольном измерительном объеме – mean) с признаками воспаления и степенью фиброзной трансформации ПЖ, установленных морфологически представлены в таблице 5.

При сопоставлении показателей соноэластометрии нормальной ПЖ и ПЖ при ХП

Рис. 3. ROC-кривые соотношения. А – TNF- $\alpha$ /TGF- $\beta$ 1; Б – HRp/b/HRf в оценке степени фиброзной трансформации поджелудочной железы при хроническом панкреатите

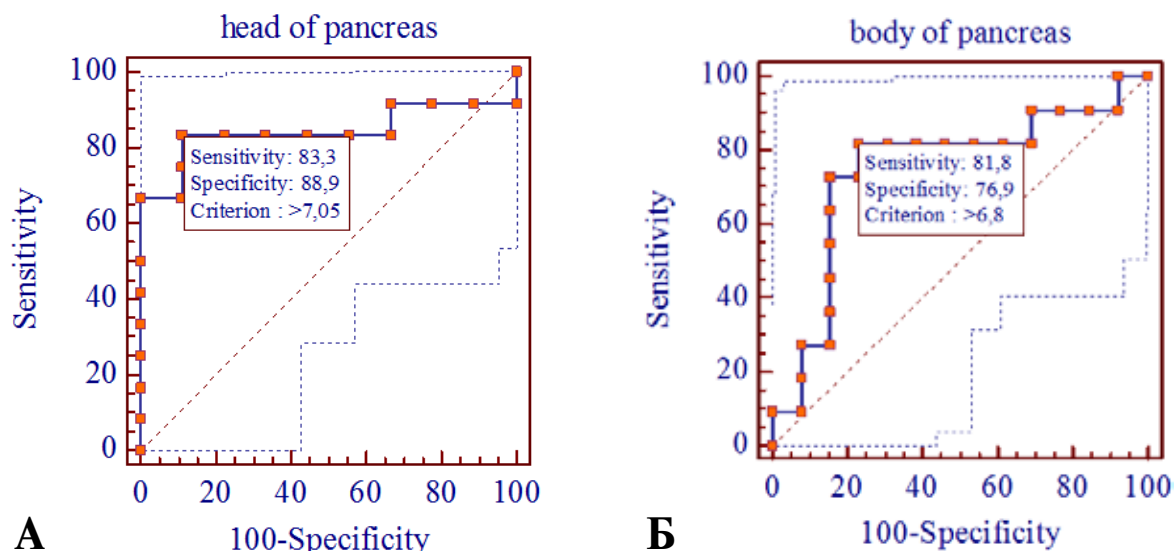


Рис. 4. ROC-кривые данных соноэластометрии в оценке степени фиброзной трансформации. А – головки; и Б – тела поджелудочной железы при хроническом панкреатите

отмечено достоверное увеличение жесткости ткани ( $p < 0,05$ ) между всеми анатомическими отделами органа. При поздних степенях развития фиброза ПЖ отмечено достоверное увеличение соноэластометрических показателей жесткости – в головке ПЖ в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ), в теле ПЖ – в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ).

При ранних и поздних степенях развития фиброза ПЖ отмечалась достоверная разница между активным и неактивным воспалением только в головке ПЖ – выше в 1,3 и 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При соноэластометрической оценке степени фиброзной трансформации анатомических отделов ПЖ при ХП (таблица 6) и проведении ROC-анализа (рис. 4) установлено высокое качество диагностической модели, т.к. средние показатели AUC головки ПЖ = 0,843 (95% ДИ

0,619-0,963;  $p < 0,0005$ ). Пороговое значение средних показателей головки ПЖ, выше которого диагностировали III-IV степени фиброза ПЖ при ХП, составило  $>7,05$ . Чувствительность, специфичность, PPV и NPV составили 83,3%, 88,9%, 90,0% и 80,0% соответственно.

Высокое качество диагностической модели установлено для средних показателей тела ПЖ, где AUC = 0,748 (95% ДИ 0,531-0,901;  $p < 0,0279$ ). Пороговое значение средних показателей тела ПЖ, выше которого диагностировали III-IV степени фиброза ПЖ при ХП, составило  $>6,80$ . Чувствительность, специфичность, PPV и NPV составили 81,8%, 76,9%, 74,9% и 83,3% соответственно.

При проведении ROC-анализа (таблица 7) соноэластометрических показателей в оценке активности воспаления на фоне фиброзной

Таблица 5

Соноэластометрические показатели фиброзной трансформации и активности воспаления поджелудочной железы при хроническом панкреатите (M±m)

Показатели соноэластометрии (mean)	Анатомические отделы ПЖ (mean), кПа		
	Головка ПЖ	Тело ПЖ	Хвост ПЖ
Нормальная ПЖ (n=10)	4,20±0,46	4,48±0,33	4,32±0,53
Хронический панкреатит (n=29)	8,65±1,43*	7,31±0,64*	8,19±0,96*
Ранняя степень фиброза ПЖ при ХП (n=15)	5,30±0,35	6,29±0,49	7,33±0,88
Поздняя степень фиброза ПЖ при ХП (n=14)	11,81±2,55*	8,12±0,62*	9,17±1,80
Ранняя степень фиброза ПЖ при ХП с активным воспалением (n=9)	5,47±0,31*	6,51±0,48	7,02±0,96
Ранняя степень фиброза ПЖ при ХП с неактивным воспалением (n=6)	4,25±0,35	5,57±0,94	8,49±1,63
Поздняя степень фиброза ПЖ при ХП с активным воспалением (n=8)	11,08±0,78*	6,97±0,79	9,49±2,32
Поздняя степень фиброза ПЖ при ХП с неактивным воспалением (n=6)	6,56±0,65	6,53±0,40	6,09±1,09

Примечания: \* –  $p < 0,05$  – достоверная разница между анатомическими отделами нормальной ПЖ и фиброзной трансформацией ПЖ с активностью воспаления при ХП

Таблица 6

**Валидность показателей соноэластометрии при оценке степени фиброзной трансформации поджелудочной железы при хроническом панкреатите**

Показатель	Головка ПЖ (mean)	Тело ПЖ (mean)	Хвост ПЖ (mean)
Пороговое значение	>7,05	>6,80	>8,04
Чувствительность, %	83,3	81,8	66,7
Специфичность, %	88,9	76,9	75,0
PPV, %	90,0	74,9	66,7
NPV, %	80,0	83,3	75,0
AUC	0,843	0,748	0,604
95% ДИ	0,619-0,963	0,531-0,901	0,317-0,846
P (AUC)	0,0005	0,0279	0,5623
Точность, %	85,7	79,2	64,30

Примечание: NPV – негативная прогностическая ценность, PPV – позитивная прогностическая ценность, AUC – площадь под ROC-кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для AUC

трансформации ПЖ при ХП (рис. 5) установлено высокое качество диагностической модели. Так, показатели AUC отличия активного воспаления от неактивного при ранней степени фиброза ПЖ=0,727 (95% ДИ 0,513-0,884; p=0,003). Пороговое значение средних

показателей активности воспаления в ПЖ при ХП, выше которого диагностировали активное воспаление, составило >4,46. Чувствительность, специфичность, PPV и NPV составили 73,3%, 80,0%, 84,6% и 66,6% соответственно. При поздней степени фиброза ПЖ AUC =

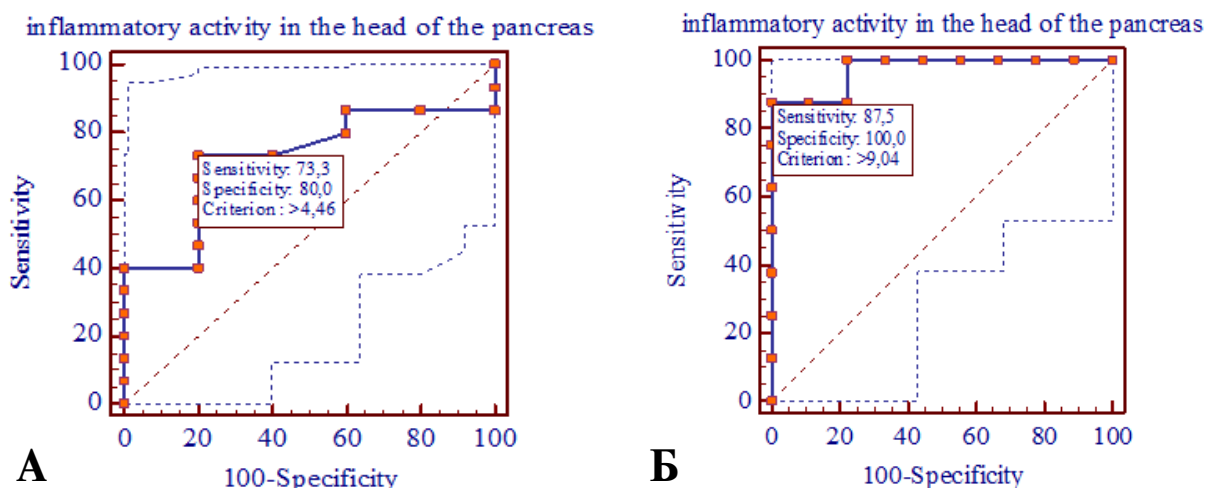
Таблица 7

**Валидность показателей соноэластометрии в оценке активности воспаления при фиброзной трансформации поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом**

Показатель	Соноэластометрия головки ПЖ в оценке активности воспаления (mean)	
	Ранняя степень фиброза	Поздняя степень фиброза
Пороговое значение	>4,46	>9,04
Чувствительность, %	73,3	87,5
Специфичность, %	80,0	100,0
PPV, %	84,6	100,0
NPV, %	66,6	90,0
AUC	0,727	0,972
95% ДИ	0,513-0,884	0,759-1,000
P (AUC)	0,0332	<0,0001
Точность, %	68,0	88,2

Примечание: NPV – негативная прогностическая ценность, PPV – позитивная прогностическая ценность, AUC – площадь под ROC-кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для AUC

**Рис. 5. ROC-кривая данных соноэластометрии в оценке активности воспаления на фоне фиброзной трансформации головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите: А – при ранней степени фиброза; Б – при поздней степени фиброза**





0,972 (95% ДИ 0,759-1,000;  $p < 0,0001$ ), пороговое значение активного воспаления составило  $>9,04$ . Чувствительность, специфичность, PPV и NPV составили 87,5%, 100,0%, 100,0% и 90,0% соответственно.

### Обсуждение

Среди разнообразия механизмов повреждения ПЖ при ХП наиболее значимым патогенетическим фактором является воспалительный процесс, активация которого вызывает гибель ацинарной клетки [9, 10].

По мнению ряда авторов, при повреждении клетки появляется дестабилизация цитоплазматической мембраны с освобождением внутриклеточного содержимого за ее пределы. В ответ происходит активация клеток мононуклеарно-фагоцитарной системы с последующим освобождением пула синтезированных медиаторов воспаления, которые включают в себя гетерогенную группу низкомолекулярных пептидов – цитокинов [10].

Установлено, что цитокины участвуют в процессах фиброза ПЖ. Панкреатические звездчатые клетки активируются провоспалительными цитокинами острофазного ответа – это TGF- $\beta$ 1 и TNF- $\alpha$ . Повышенная активность TGF- $\beta$ 1 может привести к гиперпролиферативным процессам. TGF- $\beta$ 1 играет важную роль в фиброгенезе ПЖ, стимулирует рост клеток мезенхимального происхождения и усиливает синтез протеинов экстрацеллюлярного матрикса, таких как коллаген, фибронектин, протеогликаны. TNF- $\alpha$  увеличивает синтез коллагена панкреатических звездчатых клеток, либо увеличивает экспрессию ростовых факторов в ПЖ (например, TGF- $\beta$ 1), которые в свою очередь активируют панкреатические звездчатые клетки [9, 10].

Известно, что циркулирующие цитокины привлекают полиморфноядерные нейтрофилы (ПМН) и стимулируют их фагоцитарную функцию. ПМН используют протеиназы для уничтожения патогенов. Одна из этих протеиназ – эластаза ПМН (PMN-elastase) [11, 12].

Современный интерес к PMN-elastase можно объяснить ее активным участием в развитии заболеваний воспалительного генеза и высокой клинико-диагностической информативностью при многих патологических процессах. Известна особая диагностическая и прогностическая ценность определения эластаз при остром и хроническом панкреатите [11, 12]. Есть основания полагать, что эластазы выходят на уровень новых маркеров, а в некоторых случаях становятся «золотым стандартом» для определения

активности воспаления различной этиологии, в частности при ХП [11, 12].

При ХП происходит изменение уровня гиалуроновой кислоты в экстрацеллюлярном матриксе [13]. Рост концентрации данного гликозаминогликана в плазме крови обусловлено увеличением его продукции звездчатыми клетками и нарушением деградации гиалуронидазой [14]. Таким образом, можно предположить, что при фиброзе ПЖ происходит дисбаланс в системе «гиалуроновая кислота-гиалуронидаза» в сторону увеличения синтеза НА. Известно, что при фиброзе органа происходит усиление распада углеводно-белковых компонентов соединительной ткани – гексозаминов, повышение их содержания свидетельствует об активности воспалительного процесса, длительность которого приводит к деструкции тканей органа.

Еще один неспецифический маркер фиброза отложения/распада коллагена – это оксипролин белковосвязанный и оксипролин свободный. Повышение уровня HPr/b свидетельствует об его усиленном синтезе, образовании молодого незрелого коллагена. Снижение уровня HPf – характеризует деградацию коллагена [15]. Несмотря на то, что метаболизм соединительной ткани широко изучался, остаются малоинформативными данные об изменении биохимических показателей при фиброзной трансформации ПЖ.

Процесс получения биопсийного материала ПЖ является сложным и многоступенчатым как для врача, так и для пациента. Поэтому, в мировой практике, особым вниманием пользуются неинвазивные методы визуализации ПЖ. Технический прогресс и необходимость уточняющей диагностики стимулируют появление новых ультразвуковых технологий, обеспечивающих максимальную информативность о состоянии ПЖ.

Модернизация различных методов визуализации ПЖ ориентирована на максимальную возможную оценку морфологических изменений в ее паренхиме. В последние годы разработаны методы, позволяющие оценить свойства тканей с учетом их «жесткости/эластичности» [7]. Один из таких методов – соноэластография сдвиговой волны – Shear Wave Elastography (SWE), в основе которого лежит принцип возбуждения ультразвуковым лучом в тканях поперечных сдвиговых волн и регистрации скорости их пробега вторым зондирующим ультразвуковым лучом. Скорость распространения волн сдвига тем выше чем выше жесткость ткани. Показано, что жесткость паренхиматозных органов коррелирует с накоплением в них

соединительной ткани. Количественно результат эластометрии выражается либо в виде показателей скорости сдвиговых волн в м/с либо модуля упругости Юнга в кПа [7].

В настоящее время возможности SWE активно используются в диагностике злокачественных образований различных локализаций, имеются публикации об успешном применении этого метода для определения степени фиброза печени [16]. Однако, вопросы диагностики ХП с помощью транскутанной SWE ПЖ рассматриваются в единичных работах [17]. Отечественные публикации о применении SWE ПЖ практически отсутствуют, хотя определение ультразвуковых критериев фиброза ПЖ с помощью SWE представляют особую диагностическую ценность при ХП и его осложнениях. Знание локализации и объема поврежденной ткани ПЖ при ХП позволяет приблизиться к селективности применения органосохраняющих операций за счет четкого определения зон паренхимы ПЖ, подлежащих резекции. В этом плане представляет интерес проведение сравнительного анализа показателей SWE и морфологических данных степени фиброза ПЖ при ХП.

Таким образом, дооперационное изучение биохимических, иммунологических и соноэластометрических данных, отражающих активность воспаления и степень фиброзной трансформации, могут улучшить результаты неинвазивной оценки состояния ПЖ при ХП.

Проведенное сопоставление морфологических исследований ПЖ при ХП с данными лабораторных и инструментальных обследований установило, что показатели PMN-elastase, соотношений TNF- $\alpha$ /IL-10, HPr/b/HPrf, TNF- $\alpha$ /TGF- $\beta$ 1и соноэластометрии являются чувствительными неинвазивными маркерами в оценке активности воспаления и степени фиброзной трансформации ПЖ при ХП, позволяющими повысить качество диагностики до операции и выбрать оптимальный метод хирургического вмешательства.

### Выводы

1. По данным ROC-анализа в неинвазивной оценке активности воспаления ПЖ при ХП высокая чувствительность и специфичность характерна для PMN-elastase (83,3% и 92,9%) и соотношения TNF- $\alpha$ /IL-10 (91,7% и 84,6%).

2. Определение соотношений HPr/b/HPrf и TNF- $\alpha$ /TGF- $\beta$ 1 при ХП имеет высокую чувствительность и специфичность (93,3% и 88,9%; 87,8% и 81,8% соответственно), что по-

зволяет использовать их как диагностический маркер при неинвазивной оценке степени фиброзной трансформации ПЖ при ХП.

3. Высокая чувствительность и специфичность показателей жесткости при соноэластометрии отделов ПЖ — для головки (83,3% и 88,9%) и тела (81,8% и 76,9%), а также при оценке активности воспаления в головке ПЖ при ранней (73,3% и 80,0%) и поздней (87,5% и 100,0%) степенях фиброза позволяет использовать этот метод в неинвазивной оценке морфологического состояния ПЖ при ХП.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Beger H. G. Diseases of the pancreas / H. G. Beger, S. Matsuno, J. L. Cameron. — Berlin : Springer-Verlag, 2008. — 905 p.
2. Хірургічне лікування хронічного панкреатиту / І. М. Шевчук [та ін.] // Укр. журн. хірургії. — 2011. — № 3. — С. 211–14.
3. Етапні хірургічні втручання при ускладненому хронічному панкреатиті / А. І. Суходоля [та ін.] // Харків. хірург. шк. — 2013. — N 2. — С. 85–87.
4. Щастный А. Т. Послеоперационные осложнения проксимальных резекций поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом / А. Т. Щастный // Новости хирургии. — 2011. — Т. 19, № 3. — С. 30–43.
5. Морфофункциональное состояние поджелудочной железы на этапах ее фиброзной трансформации при хроническом панкреатите / Б. Ф. Шевченко [и др.] // Вісн. проблем біології і медицини. — 2014. — Т. 4, № 1. — С. 305–12.
6. Паклина О. В. Патоморфологическая и лучевая диагностика хирургических заболеваний поджелудочной железы / О. В. Паклина, Г. Г. Кармазановский, Г. Р. Сетдикова. — М. : Видар-М, 2014. — 188 с.
7. Ультразвукова еластографія: теорія і практика створення навчального тренажера / О. Б. Динник [и др.] // Променева діагностика, променева терапія. — 2014. — № 3. — С. 42–53.
8. Morgenroth K. Pancreatitis / K. Morgenroth, W. Kozuschek. — Berlin-N.York, 1991. — 88 p.
9. Клименко М. В. Особенности цитокиновой реактивности при остром и хроническом панкреатите / М. В. Клименко // Укр. журн. хірургії. — 2013. — Т. 21, № 2. — С. 111–14.
10. Сіренко О. Ю. Панкреатичні зірчасті клітини як морфологічна основа розвитку фіброзу підшлункової залози / О. Ю. Сіренко // Морфологія. — 2010. — Т. 4, № 1. — С. 5–12.
11. Яровая Г. А. Свойства и клинко-диагностическое значение определения эластазы из панкреатической железы и полиморфноядерных лейкоцитов / Г. А. Яровая // Лаб. медицина. — 2006. — № 8. — С. 43–49.
12. PMN-elastase in comparison with CRP, anti-proteases and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis / W. Uhl [et al.] // Pancreas. — 1991 May. — Vol. 6, N 3. — P. 253–59.

13. Venkatasubramanian P. N. Imaging the pancreatic ECM / P. N. Venkatasubramanian ; ed.: P. J. Grippo, H. G. Munshi // Pancreatic Cancer and Tumor Micro-environment. – Transworld Research Network, 2012. – Ch. 2. – P. 11–27.

14. Predictive accuracy of serum hyaluronic acid as a non-invasive marker of fibrosis in a cohort of multi-transfused Egyptian children with b-thalassaemia major / M. El-Shabrawi [et al.] // Arab Journal of Gastroenterology. – 2012 Jun. – Vol. 13, N 2. – P. 45–48. doi: 10.1016/j.ajg.2012.06.006.

15. Ellagic acid attenuates bleomycin and cyclophosphamide-induced pulmonary toxicity in Wistar rats / Saba [et al.] // Food and Chemical Toxicology. – 2013 Aug. – Vol. 58. – P. 210–19. doi: 10.1016/j.fct.2013.03.046.

16. Transient elastography: A new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis / L. Sandrin [et al.]

// Ultrasound Med. Biol. – 2003 Dec. – Vol. 29, N 12. – P. 1705–13.

17. Accuracy of endoscopic ultrasound elastography used for differential diagnosis of focal pancreatic masses: a multicenter study / A. Sftoiu [et al.] // Endoscopy. – 2011 Jul. – Vol. 43, N 7. – P. 596–603. doi: 10.1055/s-0030-1256314.

#### Адрес для корреспонденции

49074, Украина, г. Днепропетровск, проспект им. Газеты «Правда», д. 96, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», отделение хирургии органов пищеварения, тел. раб.: +38 0562 27 05 59, e-mail: aleksandr\_babiy@ukr.net, Бабий Александр Михайлович

#### Сведения об авторах

Шевченко Б.Ф., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела хирургии органов пищеварения ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины». Бабий А.М., к.м.н., старший научный сотрудник отдела хирургии органов пищеварения ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины». Татарчук О.М., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории микробиологии и иммунологии ГУ

«Институт гастроэнтерологии НАМН Украины». Макарчук В.А., научный сотрудник лаборатории биохимии ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины». Петишко О.П., научный сотрудник отдела научно-организационной, методической работы и информационных технологий ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины».

*Поступила 6.04.2015 г.*

---

### УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Имеем честь пригласить Вас принять участие в работе XXIII СЪЕЗДА ХИРУРГОВ УКРАИНЫ, который состоится 21-23 октября 2015 г. в г. Киеве

#### Программа съезда

##### Пленарные заседания:

1. Организационные вопросы.
2. Огнестрельные повреждения.
3. Современные технологии хирургической коррекции патологии органов пищеварительной системы.

##### Секционные заседания:

1. Сердечно-сосудистая хирургия.
2. Детская хирургия.
3. Комбустиология и пластическая хирургия.
4. Хирургическая эндокринология.
5. Ранние послеоперационные осложнения.

**Дополнительная информация на сайте:** <http://www.surgery.org.ua>

**Контакты:** 03608 г. Киев, ул. Героев Севастополя, 30, НИХТ имени А.А. Шалимова, научно-организационный отдел, **E-mail:** ukrsurgery@gmail.com