

J. of immunology. — 1999. — Т. 4, №2. — С. 91–112. [Nikolaeva L.I., Olenina L.V., Kolesanova E.F. Immunity in different forms of hepatitis C. *Russian J. of immunology*. 1999; 4 (2): 91–112. (In Russ.)]

11. Пруткина Е.В., Цыбиков Н.Н., Исакова Н.В., Сепп А.В. Роль цитостатических нейтрофилов и белка клеток Клара в развитии респираторного дистресс-синдрома при вирусной пневмонии // Бюлл. физиол. и патол. дыхания. — 2012. — №43. — С. 56–60. [Prutkina E.V., Tsybikov N.N., Isakova N.V., Sepp A.V. Role of cytotoxic substances of neutrophils and Clara cell protein in development of acute respiratory distress syndrome at virus pneumonia. *Vyulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2012; 43: 56–60. (In Russ.)]

12. Пруткина Е.В., Цыбиков Н.Н., Исакова Н.В., Сепп А.В. Внутри- и внеклеточная концентрация медиаторов нейтрофилов и HSP-70 при развитии респираторного дистресс-синдрома, осложняющего течение вирусной пневмонии // Фундаментал. исслед. — 2012. — №2-2. — С. 338–342. [Prutkina E.V., Tsybikov N.N., Isakova N.V., Sepp A.V. Intra- and extracellular concentration of neutrophil mediators and HSP-70 in respiratory distress syndrome, complicating the course of viral pneumonia. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012; 2-2: 235–238. (In Russ.)]

13. Редькин Ю.В., Дронь Е.В. Иммунный и цитокиновый статус у больных хроническим вирусным гепатитом С при использовании противовирусного

средства Панавир и иммуномодулятора Галавит // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, №1. — С. 40–46. [Red'kin Yu.V., Dron E.V. Immune and cytokine profile of chronic hepatitis C patients under the use of antiviral agent Panavir and immunomodulator Galavit. *Tsitokiny i vospalenie*. 2007; 6 (1): 40–46. (In Russ.)]

14. Фазылов В.Х. Этиологические и патогенетические аспекты диагностики и лечение вирусных гепатитов // Казанский мед. ж. — 2013. — Т. 94, №6. — С. 785–792. [Fazylov V.Kh. Etiological and pathogenetic aspects of diagnosis and treatment of viral hepatitis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 94 (6): 785–792. (In Russ.)]

15. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления // Казанский мед. ж. — 1988. — Т. 69, №5. — С. 353–358. [Yakovlev M.Yu. The role of intestinal microbiota and liver barrier function failure in development of endotoxemia and inflammation. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 1988; 69 (5): 353–358. (In Russ.)]

16. Tarr A.W., Urbanowicz R.A., Ball J.K. The role of humoral innate immunity in hepatitis C virus infection // *Viruses*. — 2012. — Vol. 4, N 1. — P. 1–27.

17. Wiesner J., Vilcinskis A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system // *Virulence*. — 2010. — Vol. 1, N 5. — P. 440–464.

18. Williams S.E., Brown T.I., Roghanian A., Sallenave J.M. SLPI and elafin: one glove, many fingers // *Clinical Science*. — 2006. — Vol. 110, N 1. — P. 21–35.

УДК 616.37-002: 616.37-006.2-089: 616.15

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ОСЛОЖНЁННЫХ ПСЕВДОКИСТАХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Оксана Юрьевна Гербали<sup>1\*</sup>, Игорь Андреевич Криворучко<sup>2</sup>, Наталья Николаевна Гончарова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Россия;

<sup>2</sup>Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-191

**Цель.** Определить профиброгенные медиаторы, маркёры эндотелиальной дисфункции и гемостаза у больных с разными типами осложнённых псевдокист поджелудочной железы.

**Методы.** В исследование включены 47 больных в возрасте 43,58±7,38 года: 42 мужчины и 5 женщин. Больные разделены на три группы согласно классификации псевдокист поджелудочной железы по А. D'Egidio и М. Schein (1991). Все больные прооперированы. С помощью иммуноферментного метода в сыворотке крови определяли уровень сосудистого эндотелиального фактора роста, матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-2, комплекса металлопротеиназы-9 с ингибитором, плазменный уровень интерлейкинов-6, -8, -18 и -10. Активность глутатионпероксидазы крови и малонового диальдегида в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом.

**Результаты.** Уровень интерлейкинов-6, -8 и -18 был выше у пациентов с I типом псевдокист по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), за исключением интерлейкина-10 (выше при II типе псевдокист). У больных с I и II типами псевдокист выявлена высокая активность металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-2. При прогрессировании фиброза (третья группа больных) уровень этих маркёров снижался. Средний уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-2 в третьей группе больных был ниже на 40,4 и 11% ( $p < 0,05$ ), чем в первой и второй группах соответственно. У всех больных наблюдалось развитие эндотелиальной дисфункции с повреждением эндотелия (уровень сосудистого эндотелиального фактора роста выше соответственно на 176,4% (I тип), 129,2% (II тип) и 54,2% (III тип) по отношению к контролю ( $p < 0,05$ )).

**Вывод.** Увеличение концентрации тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-2 и повышение коэффициента ингибирования у пациентов с хроническим панкреатитом могут отражать благоприятные условия для фиброза и ремоделирования поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** псевдокисты поджелудочной железы, осложнения, цитокины, матриксные металлопротеиназы.

**PATHOPHYSIOLOGICAL DISTURBANCES IN COMPLICATED PANCREATIC PSEUDOCYSTS**

*Gerbali O.Yu.<sup>1</sup>, Krivoruchko I.A.<sup>2</sup>, Goncharova N.N.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Medical academy named after S.I. Georgievskiy of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Crimean Federal University named after V.I. Vernadskiy», Simferopol, Russia;*

<sup>2</sup>*Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine*

**Aim.** To determine profibrogenic mediators, markers of endothelial dysfunction and hemostasis in patients with different types of complicated pancreatic pseudocysts.

**Methods.** The study included 47 patients aged 43.58±7.38 years: 42 males and 5 females. The patients were allocated to three groups based on the classification of pancreatic pseudocysts by A. D'Egidio and M. Schein (1991). All patients underwent surgery. Serum levels of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-9, matrix metalloproteinase-2 tissue inhibitor, the complex of metalloproteinase-9 and inhibitor, plasma levels of interleukin-6, -8, -18 and -10 were determined by ELISA method. Blood glutathione peroxidase activity and malondialdehyde serum level were determined by spectrophotometry.

**Results.** Levels of Interleukin-6, -8 and -18 was higher in patients with type I of pseudocysts compared to control ( $p < 0.05$ ), except for IL-10 (higher in type II of pseudocysts). Patients with types I and II of pseudocysts showed high activity of metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2. With the progression of fibrosis (the third group of patients) levels of both markers decreased. The average level of matrix metalloproteinase-2 tissue inhibitor in patients of the third group was lower by 40.4 and 11% ( $p < 0.05$ ) compared to the first and second groups, respectively. All patients developed endothelial dysfunction and endothelial injury (level of vascular endothelial growth factor increased by 176.4% (type I), 129.2% (type II) and 54.2% (type III) respectively compared to control ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Increased concentration of matrix metalloproteinase-2 tissue inhibitor and increased inhibition coefficient in patients with chronic pancreatitis may reflect favorable conditions for pancreatic remodeling and fibrosis.

**Keywords:** pancreatic pseudocyst, complications, cytokines, matrix metalloproteinases.

Хронический панкреатит (ХП) относится к группе хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) преимущественно воспалительной природы, с фазо-прогрессирующими очагами, сегментарными или диффузными дегенеративными и деструктивными изменениями её экзокринной части, атрофией панкреоцитов и замещением их фиброзной тканью, изменениями в протоковой системе, образованием кист и конкрементов, нарушением эндокринной функции разного уровня [7, 8].

ХП — полиэтиологическое заболевание, которое развивается вследствие атак острого панкреатита, травм ПЖ или действия других факторов [6]. Как свидетельствуют данные литературы, распространённость ХП составляет приблизительно 30 случаев на 100 тыс. человек [1, 4].

Приоритетным направлением в панкреатологии является выяснение механизмов утраты функционирующей ткани ПЖ и замещения её соединительной тканью [3, 11]. В основе развития фиброзных изменений в ПЖ при ХП лежат нарушения баланса между процессами синтеза и распада протеинов экстрацеллюлярного матрикса с его накоплением и деградацией вследствие влияния каскада цитокинов, хемокинов, факторов роста и многих других факторов [2, 10]. Именно фиброз ПЖ в настоящее время рассматривают в качестве ведущего патологического механизма развития ХП и его осложнений, а ключевая роль принадлежит панкреатическим звёздчатым клеткам — миофибробластоподобным клеткам, которые способны сменять «спокойный» и «активный» фенотипы [9].

Основой для проведения исследования стала сформулированная нами гипотеза, что в условиях гипоксии и ишемии ПЖ вследствие её травмы, под действием ангиогенных факторов происходят активация и пролиферация эндотелиоцитов, которые заканчиваются процессами неоваскуляризации. Одновременно возникает недостаточная деградация накапливающихся компонентов внеклеточного матрикса, который является основной причиной прогрессирования фиброза и ремоделирования ПЖ с развитием осложнений, в том числе вследствие повторного действия факторов экзогенной и эндогенной природы. При этом мы считаем, что ремоделирование ПЖ — гетерогенный процесс, который приводит к изменениям в соединительной ткани и нарушениям структуры и функций органа вследствие динамического процесса дифференцировки, миграции, развития и созревания структурных элементов.

В исследовании приняли участие 47 пациентов с ХП в возрасте 43,58±7,38 года: 42 мужчины и 5 женщин. Критериями включения были псевдокисты ПЖ по классификации А. D'Egidio и М. Schein (1991) [5]:

- к I типу относились постнекротические псевдокисты ПЖ, которые образовались после эпизода острого панкреатита или травмы ПЖ;

- к II типу — постнекротические псевдокисты ПЖ, образовавшиеся вследствие атак острого панкреатита у больных ХП;

- к III типу — ретенционные кисты, которые образовались при ХП вследствие структуры протоковой системы ПЖ.

В исследование не включали пациентов

Лабораторные показатели у пациентов с хроническим панкреатитом, Ме (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)

Показатель, контроль	Группы больных		
	первая (n=14)	вторая (n=16)	третья (n=17)
Лейкоциты крови, ×10 <sup>9</sup> /л, 6,23 (5,2-8,5)	14,8 (12,1-18,7)*	9,7 (5,5-11,9)*,**	8,2 (5,9-10,8)*
Амилаза крови, г/ч×л, 17,3 (14,5-24,7)	64,6 (60,2-73,8)*	48,7 (24,7-62,1)*,**	24,8 (21,1-28,9)*,**
Общий белок, г/л, 75,6 (65,9-81,3)	63,1 (60,2-67,8)*	64,5 (63,3-69,4)*	65,2 (60,7-73,2)*
Общий билирубин, мкмоль/л, 10,44 (9,1-16,2)	22,4 (14,8-34,2)*	27,2 (17,1-42,2)*,**	44,8 (40,6-64,5)*,**
Аланинаминотрансфераза крови, МЕ×л, 27,8 (12,4-37,8)	82,4 (36,7-94,8)*	45,2 (40,2-57,3)*,**	44,8 (39,9-52,7)*,**
Аспартатаминотрансфераза крови, МЕ×л, 29,44 (14,2-35,6)	95,4 (87,8-102,1)*	97,2 (91,2-112,3)*	96,5 (92,4-105,6)*
Глюкоза крови, ммоль/л, 5,13 (4,1-5,9)	7,2 (5,6-12,4)*	9,2 (8,7-14,3)*	7,4 (7,1-12,3)*
Креатинин крови, мкмоль/л, 71,7 (64,2-98,4)	85,5 (78,1-115,3)*	89,5 (81,3-93,8)*	77,9 (62,6-89,7)*,**
ИЛ-18, пг/мл, 235,7 (213,4-267,8)	438,4 (363,01-488,7)*	292,06 (256,45-305,2)*,**	299,7 (247,6-324,7)*
ИЛ-10, пг/мл, 3,2 (0-8,6)	87,59 (64,97-111,7)*	89,76 (55,61-98,9)*	68,36 (33,37-85,2)*
ИЛ-18/ИЛ-10, 3,7 (0-31,1)	5 (5,6-4,4)	3,3 (4,6-3,1)	4,4 (7,4-3,8)
ИЛ-6, пг/мл, 34,5 (2,1-45,3)	347,7 (214,5-424,2)*	238,4 (193,5-367,3)*,**	214,6 (145,7-254,3)*,**
ИЛ-8, пг/мл, 15,6 (3,8-22,1)	198,6 (178,2-212,4)*	99,02 (86,3-123,5)*,**	87,8 (66,5-102,5)*
Малоновый диальдегид, мкмоль/л 2,11 (2,04-2,24)	5,04 (4,77-5,34)*	4,05 (3,45-5,1)*,**	2,87 (2,45-3,11)*,**
Глутатионпероксидаза, мккат/г×Нв, 6,12 (5,89-6,22)	9,7 (8,91-12,1)	11,25 (8,67-13,6)	13,75 (12,1-16,8)

Примечание: ИЛ – интерлейкин; p < 0,05: \*по сравнению с контролем; \*\*при сравнении первой и второй групп; \*\*\*при сравнении второй и третьей групп.

с патологией печени (гепатитом, циррозом, раком) и раком ПЖ, вторичной артериальной гипертензией, нарушениями сердечного ритма и проводимости, инфарктом миокарда, острыми нарушениями мозгового кровообращения хронической сердечной недостаточностью III степени вследствие кардиомиопатии, сопутствующими психическими заболеваниями, наркоманией, алкоголизмом.

Все пациенты были разделены на три группы:

- первая группа – больные с I типом псевдокист ПЖ, которые осложнены нагноением (12 человек) и острым кровотечением в брюшную полость (2 пациента);

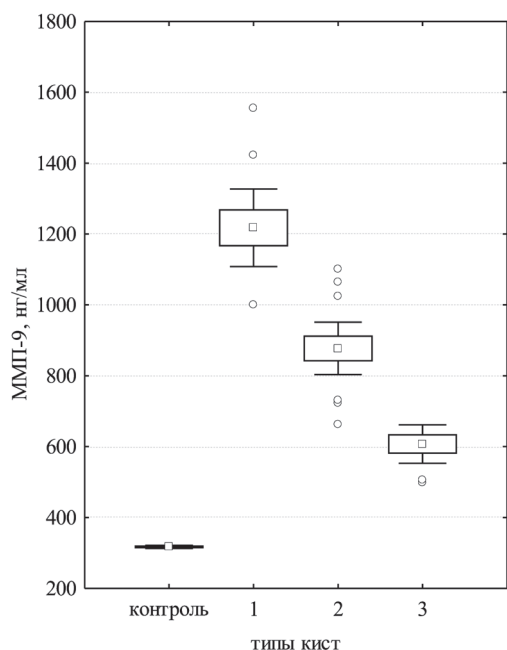
- вторая группа – больные с II типом псевдокист ПЖ (12 – нагноение, 3 – кровотечение в полость кисты, 1 – разрыв кисты с кровотечением в брюшную полость);

- третья группа – III тип псевдокист ПЖ (17 больных), причиной которых был фиброзно-дегенеративный панкреатит, осложнённый развитием вторичной портальной гипертензии, механической желтухой, нарушением проходимости двенадцатиперстной кишки.

Группы больных были сопоставимы ( $\chi^2=1,234$ , p > 0,05).

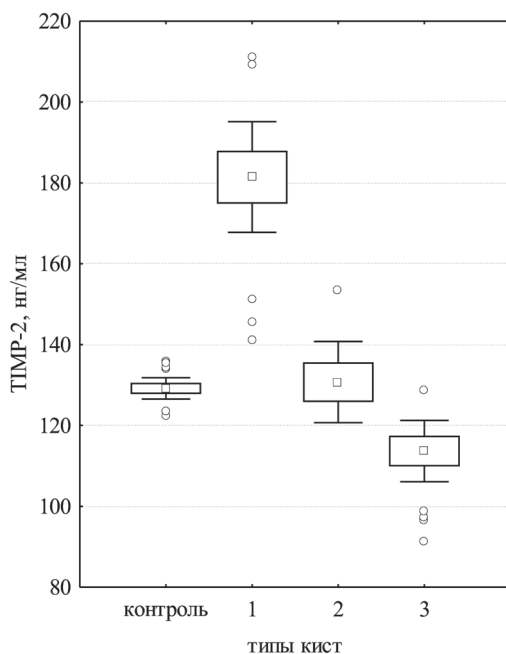
Клиническое обследование включало оценку жалоб, сбор анамнеза основного заболевания и сопутствующей патологии, электрокардиографию, основные клинические и биохимические анализы крови и мочи, ультразвуковую диагностику, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, рентгенографию пищеварительного тракта (по показаниям).

Проводили оценку факторов воспаления, гипоксии и состояния тканевой ре-



□ — среднее.  
 H — среднее ± стандартная ошибка.  
 □ — среднее ± 0,95% доверительный интервал.  
 ○ — выбросы.

Рис. 1. Содержание матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в сыворотке крови пациентов с разными типами псевдокист поджелудочной железы



□ — среднее.  
 H — среднее ± стандартная ошибка.  
 □ — среднее ± 0,95% доверительный интервал.  
 ○ — выбросы.

Рис. 2. Содержание тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-2 (ТИМП-2) в сыворотке крови у больных с разными типами псевдокист поджелудочной железы

конструкции ПЖ: определяли сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF — от англ. Vascular Endothelial Growth Factor), матричную металлопротеиназу-9 (ММП-9), тканевую ингибитор матричных металлопротеиназ-2 (ТИМП-2) и комплекс с ингибитором (ММП-9/ТИМП-2), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и трансформирующий фактор роста  $\beta_1$  (TGF $\beta_1$ ) в сыворотке крови с использованием иммуноферментного метода и коммерческих диагностических наборов фирмы «R&D Diagnostics Inc.» (США). Плазменный уровень ИЛ-8, ИЛ-18 и ИЛ-10 определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем производства «Bender Medsystems» (Австрия). Активность глутатионпероксидазы крови исследовали на спектрофотометре по убытку субстрата G-SH в цветной реакции сульфгидрильной группы с реактивом Элмана (5,5-дитиобиснитробензойной кислотой) при  $\lambda=412$  нм. Содержание малонового диальдегида в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом по Л.И. Андреевой и соавт. в тесте с тиобарбитуровой кислотой (1988).

Статистическую обработку результатов

проводили с помощью пакета программ «Биостатистика» (Россия). Для описания распределения показателей определяли среднее значение, стандартную ошибку средней и стандартное квадратическое отклонение, медиану, значение верхнего и нижнего квартилей (Me [25%; 75%]). Для анализа всей выборки на однородность использовали критерий  $\chi^2$ . Корреляционный анализ осуществляли по методу Спирмена и однофакторного дисперсионного анализа.

Все больные были прооперированы.

При I типе псевдокист ПЖ были выполнены пункционно-дренирующие вмешательства под контролем ультразвукового исследования (10 больных) и открытые оперативные вмешательства с биологической тампонадой пряжей большого салника и наружным дренированием полости псевдокисты трубчатыми дренажами (4 больных).

При II типе псевдокист ПЖ были выполнены пункционно-дренирующие вмешательства под контролем ультразвуковой диагностики (14 человек), у 2 больных — открытые оперативные вмешательства с тампонадой полости кисты.

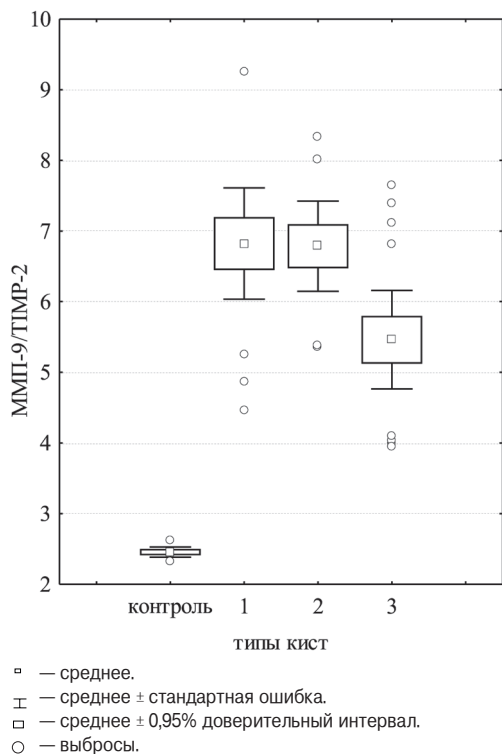


Рис. 3. Коэффициент ингибирования [отношение уровней матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-2 (ТИМП-2)] у пациентов с разными типами псевдокист поджелудочной железы

Больным с III типом псевдокист ПЖ после предшествующих пункций под контролем ультразвуковой диагностики были выполнены резекция ventральной части головки ПЖ по Фрею (II больных), субтотальная резекция головки ПЖ по бернской методике (3 больных) и цистодигестивный дренаж (3 больных). Из 47 пациентов, вошедших в данный анализ, умер 1 больной от аррозивного кровотечения.

Характерной чертой биохимических изменений, присутствующих у больных с разными типами псевдокист ПЖ, было значительное повышение активности индикаторных ферментов (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) на фоне нарушений белковосинтетической функции печени (табл. 1).

Как свидетельствуют приведённые данные, уровень ИЛ-18 был повышен в первой группе больных в 1,9 раза, во второй — в 1,2 раза, в третьей — в 1,3 раза в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ). Подобная тенденция наблюдалась для ИЛ-6 и ИЛ-8 на фоне повышения уровня ИЛ-10 в 27,4 раза (I тип псевдокист ПЖ), в 28,1 раза (II тип псевдокист ПЖ) и в 21,4 раза (при III типе

псевдокист ПЖ). Вместе с тем уровень ИЛ-10 у больных с III типом псевдокист ПЖ в среднем был на 22% ниже, чем у больных с I типом псевдокист, а также на 26,1% ниже, чем у больных с II типом. Было установлено, что содержание ИЛ-18 и глутатионпероксидазы в сыворотке крови при разных типах псевдокист ПЖ непосредственно коррелирует с тяжестью состояния больных, а одновременное снижение количества глутатионпероксидазы и повышение ИЛ-18 на 30% и более в сравнении с показателями, которые были зарегистрированы ранее, мы связываем с неблагоприятным прогнозом ( $r = -0,87$ ,  $p < 0,01$ ). Это свидетельствует о глубокой депрессии антиоксидантной защиты, истощении её резервов в результате активации перекисного окисления липидов и оксидативного стресса (см. табл. 1).

Содержание  $TGF\beta_1$ , который является ключевым профибротическим цитокином, было значительно повышенным во всех группах больных с псевдокистами ПЖ — соответственно на 1807,5; 521,9 и 412,2% в сравнении с контрольной группой, что, очевидно, говорит о его вкладе в развитие интра- и перилобулярного фиброза ПЖ, а максимальное увеличение количества  $TGF\beta_1$  отмечено в группе больных с острыми псевдокистами ПЖ, которые образовались через 4-6 нед после начала острого панкреатита.

У больных с I типом псевдокист ПЖ уровень ММП-9 был повышен на 73,5%, при II типе — на 64,7%, при III типе — на 45,5% ( $p < 0,001$ , рис. 1).

При этом концентрация ТИМП-2 в среднем была на 51,6% выше у больных с I типом псевдокист ПЖ, чем у контрольной группы ( $p < 0,001$ ); у больных с II типом значения не были статистически значимыми; у больных с III типом уровень ТИМП-2 был в среднем на 9,6% ниже, чем показатель в группе контроля ( $p < 0,05$ , рис. 2). При этом средний уровень ТИМП-2 был не только ниже, чем у пациентов первой и второй групп, но и в среднем на 9,3% ниже показателя контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Коэффициент ММП-9/ТИМП-2 был высоким у больных с I и II типами псевдокист ПЖ и составил соответственно 6,3 и 7,1 (в контрольной группе — 2,45,  $p < 0,001$ ). У больных с III типом псевдокист коэффициент ингибирования по ММП-9 был ниже, чем в первых двух группах, но на

Внутригрупповые корреляционные связи между уровнями VEGF, ММП-9 и ТИМП-2 у больных с псевдокистами поджелудочной железы (ПЖ)

I тип псевдокист ПЖ			
	VEGF	ММП-9	ТИМП-2
VEGF	1,0000	0,57, p <0,05	0,09, p >0,05
ММП-9	0,57, p <0,05	1,0000	-0,23, p >0,05
ТИМП-2	-0,23, p >0,05	0,09, p >0,05	1,0000
II тип псевдокист ПЖ			
	VEGF	ММП-9	ТИМП-2
VEGF	1,0000	0,76, p <0,05	0,25, p >0,05
ММП-9	0,76, p <0,05	1,0000	0,24, p >0,05
ТИМП-2	0,25, p >0,05	0,24, p >0,05	1,0000
III тип псевдокист ПЖ			
	VEGF	ММП-9	ТИМП-2
VEGF	1,0000	0,68, p <0,01	0,07, p >0,05
ММП-9	0,68, p <0,01	1,0000	0,3, p >0,05
ТИМП-2	0,07, p >0,05	0,24, p >0,05	1,0000

Примечание: VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; ММП-9 – матриксная металлопротеиназа-9; ТИМП-2 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-2.

109,8% больше показателей контрольной группы (p <0,001, рис. 3).

Нами было проведено изучение внутригрупповых корреляционных связей между уровнем VEGF (показатель гипоксии и повреждения эндотелия), ММП-9 и ТИМП-2 в крови больных с псевдокистами ПЖ (табл. 2). При всех типах псевдокист ПЖ присутствовала позитивная связь только между уровнем ММП-9 и VEGF: при I типе коэффициент корреляции составил 0,57 (p <0,05), при II типе – 0,76 (p <0,05), при III типе – 0,68 (p <0,01). У всех развились признаки эндотелиальной дисфункции с повреждением эндотелия: значительное повышение в плазме крови содержания VEGF соответственно на 176,4% (первая группа), 129,2% (вторая группа) и 54,2% (третья группа) по отношению к контролю (p <0,05).

Таким образом, высокая активность ММП-9 и ТИМП-2 у больных с I и II типами псевдокист ПЖ, возможно, обусловлена компенсаторной реакцией, которая направлена на угнетение деструкции коллагена (в большей мере – коллагена IV типа) и предупреждение будущей перестройки соединительной ткани ПЖ. При прогрессировании фиброза ПЖ (третья группа больных) уровень ММП-9 и ТИМП-2 снижался по сравнению с первой и второй группами больных.

В условиях гипоксии и ишемии ПЖ, вследствие её повреждения, под действием ангиогенных факторов происходят актива-

ция и пролиферация эндотелиоцитов, которые заканчиваются ремоделированием сосудов и процессами неоваскуляризации. Вследствие нарушений стойкого баланса между скоростью образования белков и их распада изменяется структура панкреоцитов ПЖ.

Определение содержания циркулирующего  $TGF\beta_1$  может показывать разные стадии течения панкреатита и выраженность осложнений, которые развиваются в разные сроки от момента заболевания.  $TGF\beta_1$ , являясь фиброгенным цитокином, стимулирует изменение структуры ПЖ, её ремоделирование, играет важную роль в развитии фиброза и потенцировании апоптоза клеток ПЖ. Эта морфологическая перестройка может быть основой патогенеза панкреатита [8, 10], так как полученные данные согласуются с мнением авторов [11], которые доказали, что  $TGF\beta_1$  влияет на пролиферацию фибробластов, синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса, кооперацию клеток воспаления, в первую очередь макрофагов.

Таким образом, можно предположить, что замедление процессов утилизации компонентов внеклеточного матрикса, который накапливается в зоне повреждения ПЖ, ведёт к отсрочке процессов репарации и может быть основной причиной прогрессирования фиброза с развитием ХП и его осложнений, в том числе вследствие повторного действия факторов экзогенной

и эндогенной природы и активации панкреатических звёздчатых клеток, о чём свидетельствуют увеличение концентрации ТИМП-2 и повышение коэффициента ингибирования ММП-9 при всех типах псевдокист ПЖ. В свою очередь это создаёт благоприятные условия для ремоделирования ПЖ, когда дефект паренхимы органа замещается тканью с меньшим уровнем организации, а повторное повреждение клеток ведёт к большей активации панкреатических звёздчатых клеток, что благоприятствует изменениям геометрии органа с формированием ХП и его осложнений.

### ВЫВОД

Увеличение концентрации тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-2 и повышение коэффициента ингибирования у пациентов с хроническим панкреатитом могут отражать благоприятные условия для развития фиброза и ремоделирования поджелудочной железы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л.Б., Винокурова Л.В., Дубцова Е.А. и др. Обоснование новых подходов и комплексной патогенетической терапии больных хроническим панкреатитом // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2011. — №7. — С. 3-6. [Lazebnik L.B., Vinokurova L.V., Dubtsova E.A. et al. New approaches' bases in complex pathogenetic therapy of patients with chronic pancreatitis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2011; 7: 3-4. (In Russ.)]
2. Ничитайло М.Е., Кравченко Д.А., Медвецкий Е.Б.

и др. Ингибирование активированных панкреатических звёздчатых клеток (витаминами А и Е) для предупреждения фиброза поджелудочной железы в модели хронического алкогольного панкреатита // Морфология. — 2012. — Т. 6, №2. — С. 34-42. [Nichtaylo M.E., Kravchenko D.A., Medvetskii E.B. et al. Inhibition of pancreatic stellate cell activation by the vitamin A and vitamin E as a therapy for prevention fibrogenesis in experimental chronic alcoholic pancreatitis. *Morfologija*. 2012; 6 (2): 34-42. (In Russ.)]

3. Bister V., Skoog T., Virolainen S. Increased expression of matrix metalloproteinases-21 and -26 and TIMP4 in pancreatic adenocarcinoma // *Mod. Pathol.* — 2007. — Vol. 20, N 11. — P. 1128-1140.

4. Buchler M., Malfertheiner P., Martignoni M. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis // *BMC. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 9. — P. 93-101.

5. D'Egidio A., Schein M. Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implications // *Br. J. Surg.* — 1991. — Vol. 78, N 8. — P. 981-984.

6. Edderkaoui M., Gukovskaya A., Pandolf S. Epidemiology, risk factors, and the promotion of pancreatic cancer: role of the stellate cell // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 27, suppl. 2. — P. 127-134.

7. Eriksson P., Hamsten A., Mälarstig A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome // *Heart.* — 2008. — Vol. 94. — P. 724-729.

8. Hemmi H., Kuroda S., Suda K. An IFN-gamma-IL-18 signaling loop accelerates memory CD8<sup>+</sup> T cell proliferation // *PLoS One.* — 2009. — Vol. 3, N 6. — P. 2404.

9. Lowe A.W., Lugea A., Omary M.B. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases // *J. Clin. Invest.* — 2010. — Vol. 117, N 1. — P. 50-59.

10. Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis // *J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 43, N 11. — P. 823-832.

11. Stetter-Stevenson W.G. Matrix metalloproteinases in angiogenesis: a moving target for therapeutic intervention // *J. Clin. Invest.* — 2008. — Vol. 103, N 9. — P. 1237-1241.