

# Дифференциальный диагноз заболеваний поджелудочной железы: новые подходы в лабораторной и лучевой диагностике

**Л. В. Винокурова, К. А. Лесько, Д. С. Бордин, Е. А. Дубцова, Е. Ю. Тюляева, Г. Г. Варванина**  
Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова, Москва, Россия

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, фибронектин, медиана градиента плотности, диагностика

## Введение

Основными заболеваниями поджелудочной железы (ПЖ) являются острый панкреатит и хронический панкреатит (ХП), рак ПЖ (РПЖ). ХП с длительностью заболевания более 10 лет является фактором риска развития РПЖ [24, 25]. До настоящего времени прогноз для пациентов с РПЖ остается крайне неблагоприятным, с 5-летней выживаемостью на уровне 1–4% и медианой периода выживаемости 4–6 месяцев. Высокая смертность и низкая выживаемость связана с поздней диагностикой и неэффективностью лечения. Большинству больных диагноз РПЖ устанавливается на стадии местно-распространенного или метастатического процесса [4, 17, 23].

Современная диагностика заболеваний ПЖ, в т. ч. РПЖ, связана прежде всего с использованием и совершенствованием методов визуализации: компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, эндосонография [14, 29].

Значение сывороточных онкомаркеров в диагностике РПЖ в настоящее время оценивается как вспомогательное. Проведенные исследования СА 19-9 у 5115 пациентов различными методами показали, что результаты могут быть использованы только в сочетании с другими методами для дифференциального диагноза между РПЖ и ХП [28]. Онкомаркеры представляют собой соединения, которые синтезируются в аномальных опухолевых клетках. Основные требования, предъявляемые к опухолевым маркерам: надежность и воспроизводимость, высокая специфичность и чувствительность, прогностическая значимость, корреляция с массой опухоли. В диагностике злокачественных образований ПЖ чаще всего используют маркеры: СА 19-9, РЭА, СА 242. Однако данные показатели имеют ограничения в трактовке результатов. Поэтому исследования, посвященные поиску новых маркеров для диагностики РПЖ, являются в настоящее время актуальной проблемой [5].

Развитие фиброза ПЖ при ХП сопровождается секрецией, помимо коллагена, большого количества других компонентов экстрацеллюлярного матрикса, среди которых важную роль играют

фибронектин (ФН) — протеин внеклеточного матрикса, десмин (протеин промежуточных филаментов), а также матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы [1, 3, 16, 19].

ФН присутствует в ПЖ в нерастворимой форме в виде фибриллярной сети на клеточной поверхности и во внеклеточном матриксе. ФН может улучшать адгезию клеток и регулировать их апоптоз [33].

Установлено, что влияние печени на обмен ФН заключается в пополнении плазменного пула гликопротеида, т. к. она является основным местом синтеза ФН, и лишь небольшое его количество вырабатывается фибробластами, эндотелием сосудов и другими видами клеток. В настоящее время достаточно хорошо исследовано клиническое значение ФН при шоке, сепсисе, ДВС-синдроме [8, 18, 20, 21, 27].

ФН в большом количестве выявляется в строме протоковой панкреатической аденокарциномы и способствует ангиогенезу опухоли. Для панкреатической аденокарциномы характерно раннее метастазирование и резистентность к химиотерапии. Остается неясным, какие конкретно механизмы обуславливают колебания уровня ФН, наблюдаемые у больных РПЖ [10].

Строение стромы новообразования может иметь протекторную роль в патогенезе РПЖ, на что указывают некоторые фундаментальные исследования [9, 32]. Строма может влиять на эффективность неоадьювантной химиотерапии РПЖ за счет затруднения доставки действующего вещества в опухоль и предотвращения развития лимфоцитарной инфильтрации ткани РПЖ [13].

В диагностической практике исследований ПЖ локальная гипертрофия и фиброз ПЖ могут быть следствием панкреатита. Однако в этом случае необходимо провести дифференциальный диагноз со злокачественным образованием. Интраоперационные морфологические данные не всегда позволяют точно определить природу очагового поражения ПЖ [2, 15, 22]. Таким образом, главным вопросом диагностики заболеваний ПЖ остается определение их принадлежности к злокачественному или доброкачественному процессу. На основании этих

данных решается вопрос о своевременности и возможности радикального лечения при РПЖ и адекватности операции при ХП. При этом дифференциальная диагностика между РПЖ и ХП, особенно в случаях ХП после панкреонекроза, представляет существенные сложности и часто неоднозначна [34]. Поэтому повышение точности оценки изменений ПЖ при выполнении мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ) позволяет увеличить число радикальных операций и избежать повторных хирургических вмешательств, а также сократить алгоритм обследования больных с заболеваниями ПЖ [6].

**Целью** настоящей работы было изучение значимости определения концентрации ФН в плазме крови и нового способа обработки результатов компьютерной томографии при дифференциальной диагностике РПЖ и ХП.

#### Материалы и методы

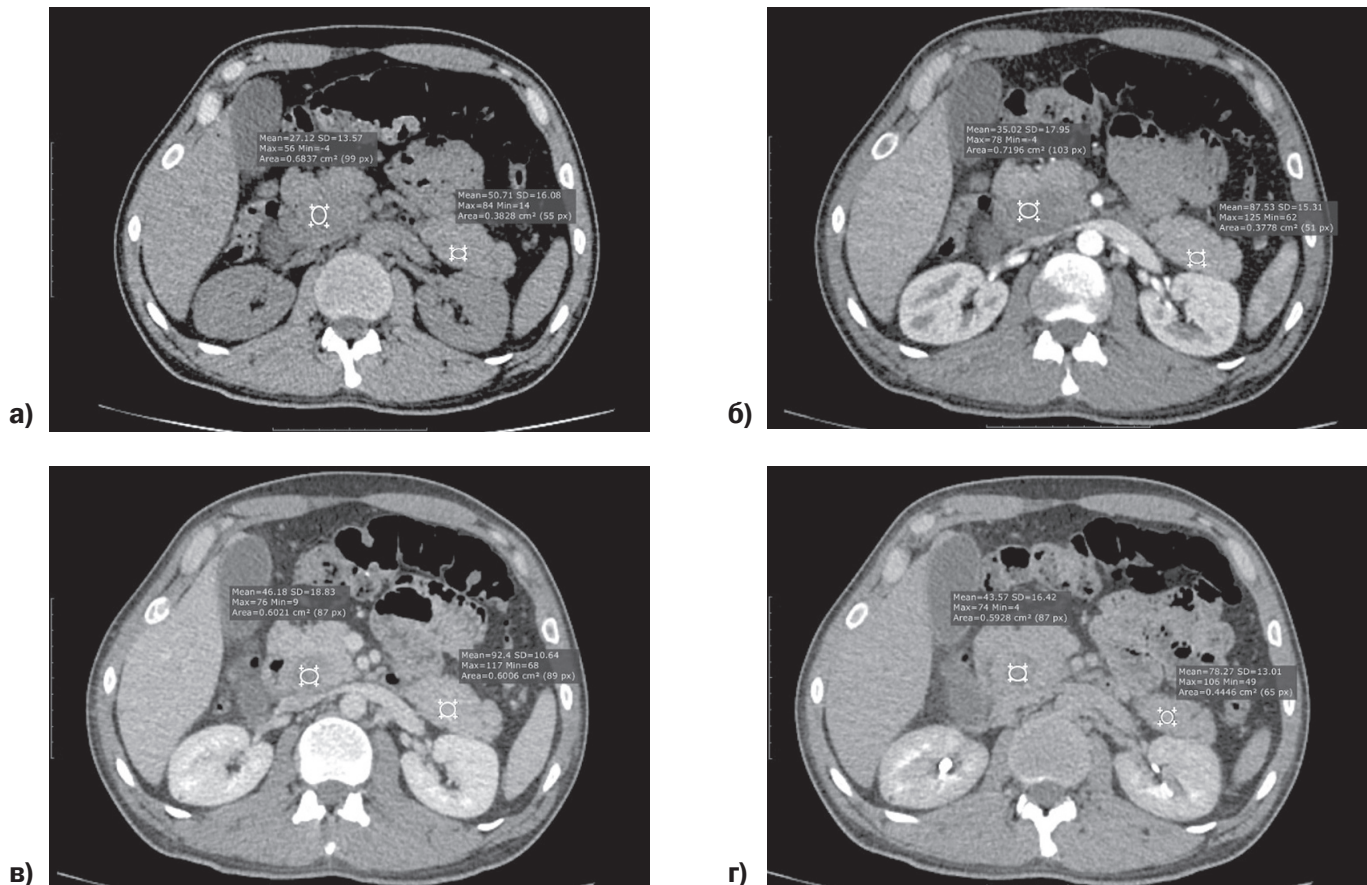
Обследованы 49 пациентов в возрасте от 30 до 82 лет, средний возраст ( $51,9 \pm 13,9$ ) лет, из них 29 (59,2%) мужчин и 20 (40,8%) женщин. Пациенты разделены на группы: 1 — РПЖ (17 пациентов, 34,6%) — все наблюдения морфологически верифицированы; 2 — ХП с панкреонекрозом в анамнезе и длительностью заболевания до 5 лет (16 пациентов, 32,7%); 3 — хронический кальцифицирующий панкреатит (ХКП) с длительностью заболевания более 5 лет (16 пациентов, 32,7%).

Методом ИФА определяли концентрацию ФН в плазме крови на анализаторе ChemWell с помощью стандартного набора реактивов фирмы

Technoclone (Австрия). Уровень СА 19-9 исследовали иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке крови на приборе Immulite 1000 реактивами фирмы Siemens (Германия).

Всем пациентам выполнена МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием. Исследования проведены на аппарате Aquilion CXL 128, алгоритмом реконструкции с толщиной среза 1 мм, шаг реконструкции 1 мм. Для внутривенного болюсного контрастирования применялись неионные рентгеноконтрастные препараты, содержащие органически связанный йод (в составе неионного трийодсодержащего водорастворимого соединения), содержание йода 350 мг/мл. Рентгеноконтрастный препарат вводился со скоростью 3,5 мл/с, в объеме до 100 мл в зависимости от массы тела пациента. Исследования проводились по мультифазному протоколу, включающему бесконтрастное исследование, артериальная фаза (АФ), поздняя артериальная, венозная фаза (ВФ) и равновесная фазы (РФ). Анализ полученных диагностических изображений проводился с помощью лицензионного программного обеспечения Vitrea и RadiAnt Dicom Viewer.

На основании результатов МСКТ изучали состояние микроциркуляторного русла, в качестве оценочного показателя которого вычисляли значение медианы градиента накопления рентгеноконтрастного препарата между пораженной и интактной паренхимой ПЖ ( $M_{grad}$ ). Состояние микроциркуляторного русла оценивали по бесконтрастному исследованию, АФ, ВФ и РФ (рис. 1).



**Рис. 1.** Компьютерные томограммы с внутривенным болюсным контрастированием, аксиальная плоскость (а — бесконтрастное исследование, б — АФ, в — ВФ, г — РФ). Пример денситометрического анализа результатов МСКТ.

Измерения проводили в ограниченном участке площадью 0,2–0,8 см<sup>2</sup> в зависимости от размеров зоны интереса. Для расчета  $M_{grad}$  использовалось лицензионное программное обеспечение Microsoft Excel.

В рамках статистической обработки полученных данных проведен парный корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (ККП), определение достоверности и оценка значимости межгрупповых различий проводилась с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), доверительный интервал (ДИ) составил 95%, различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Весь комплекс статистической обработки проводился с помощью лицензионного программного обеспечения SPSS.

### Результаты и обсуждение

Характер изменения рентгеновской плотности тканей при внутривенном контрастировании отражает особенности строения и васкуляризации тканей, а также состояние микроциркуляторного русла [11, 12]. Однако денситометрические характеристики зависят не только от морфофункциональных особенностей органов и тканей, но и от целого ряда технических аспектов, связанных с обработкой данных и измерением коэффициента ослабления рентгеновского излучения. В связи с этим для устранения возможных искажений применялся расчет  $M_{grad}$ .

Результаты оценки медианы градиента накопления рентгеноконтрастного препарата паренхимой ПЖ и концентрации ФН представлены в таблице 1. Значения  $M_{grad}$  статистически значимо отличались в группе 1, в отличие от групп 2 и 3, где достоверных различий не выявлено. Это может свидетельствовать в пользу высокой эффективности использования значения  $M_{grad}$  для дифференциальной диагностики между РПЖ и ХП, в том числе в сложных случаях развития РПЖ на фоне измененной паренхимы, за счет предшествующих эпизодов панкреонекроза. Статистически значимые отличия в показателях концентрации ФН отсутствуют во всех исследованных группах.

В результате анализа полученных данных эмпирически выявлено значение  $M_{grad}$ , пороговое для РПЖ: значения  $M_{grad} > 20$  статистически значимо ( $p=0,0001$ ) были у пациентов с верифицированным РПЖ (группа 1), значения  $M_{grad} < 20$  чаще были у пациентов из группы 2 и 3. Результаты сравнения частот различных значений представлены в виде диаграмм размаха частот значений  $M_{grad}$  и концентрации ФН (рис. 2). На рис. 2а горизонтальной линией показано пороговое значение  $M_{grad}$ .

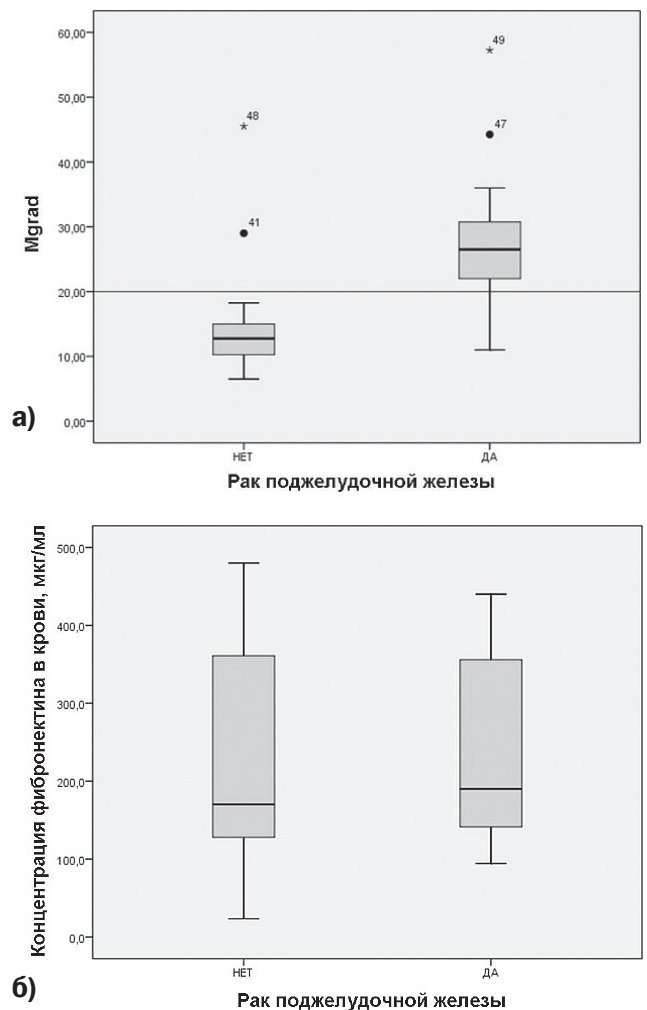


Рис. 2. Диаграммы размаха частот значений  $M_{grad}$  (а) и концентрации ФН в крови (б) по отношению к РПЖ.

Применение МСКТ с внутривенным контрастированием для оценки состояния как тканей ПЖ, так и РПЖ нашло свое отражение в ряде работ. Однако большинством авторов применялся расчет нормализованного соотношения контрастирования опухоли и артериальной крови. Этот показатель рассчитывается по данным денситометрического анализа опухоли и крови в аорте в позднюю АФ и ВФ [11]. Описана положительная корреляционная связь между значением нормализованного соотношения контрастирования и плотностью стромы опухоли [31, 32]. Указаний на использование методики расчета  $M_{grad}$  для проведения дифференциальной диагностики РПЖ и ХП, применяемой нами, в научной литературе не обнаружено.

Таблица 1. Средние значения  $M_{grad}$  и концентрации ФН в крови

Группы пациентов, n	Среднее значение $M_{grad}$ *, p	Среднее значение концентрации ФН в крови *, p
Группа 1, n=17	28,1+2,6; p=0,0001	239,8+30,1; p=0,8
Группа 2, n=16	14,9+2,4; p=0,07	243,5+33,8; p=0,7
Группа 3, n=16	13,3+0,7; p=0,08	227,2+34,3; p=0,8

Примечание: \* — при 95% ДИ.

Достоверность межгрупповых различий оценена с помощью дисперсионного анализа (ANOVA).

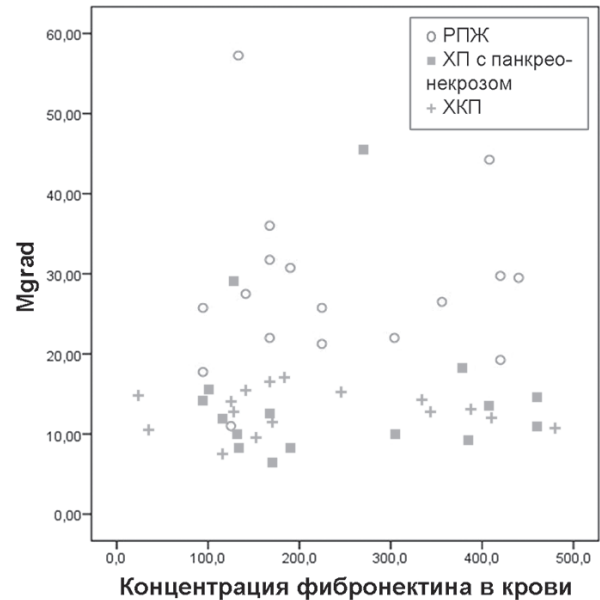
Интенсивность накопления контрастного препарата опухолью и интактной тканью ПЖ во многом обусловлена стромальной тканью, что подтверждается рядом исследователей [32].

Для уточнения значения  $M_{grad}$  и концентрации ФН в крови каждого из указанных факторов проведен парный корреляционный анализ. Результаты приведены в таблице 2. Для сравнения приведены результаты уровня известного онкомаркера РПЖ СА 19-9.

Значения ККП, приведенные в таблице 2, свидетельствуют о наличии сильной положительной корреляционной связи между значением  $M_{grad}$  и наличием у пациента РПЖ (ККП=0,63;  $p=0,0001$ ). При этом сила корреляционной связи между концентрацией СА 19-9 в крови (ККП=0,55;  $p=0,001$ ) ниже, чем между значением  $M_{grad}$  и наличием у пациента РПЖ. Корреляционная связь между значением  $M_{grad}$  и наличием у пациента ХП с панкреонекрозом в анамнезе и ХКП отрицательная, то есть более низким значениям  $M_{grad}$  соответствует большая вероятность наличия у пациента указанных патологических состояний. Статистическая значимость корреляционной связи между значением  $M_{grad}$  и наличием у пациента ХКП более высокая по сравнению с группой пациентов, страдающих ХП с панкреонекрозом в анамнезе. Корреляционная связь концентрации ФН в крови с наличием РПЖ, ХКП и ХП с панкреонекрозом в анамнезе достаточно низкая и статистически не значимая. Что не позволяет использовать этот показатель в качестве надежного признака для дифференциальной диагностики.

Точечный график совместного распределения (рис. 3) показывает независимый характер распределения значений  $M_{grad}$  и значений концентрации ФН. Это подтверждается отсутствием корреляционной связи между двумя показателями (ККП=0,053;  $p=0,7$ ). Множество наблюдений в группе пациентов с РПЖ распределены в верхней части координатной плоскости, что соответствует более высоким значениям  $M_{grad}$ , относительно значений концентрации ФН они распределены достаточно равномерно. При этом наблюдения в группах пациентов 2 и 3 расположены линейно относительно значений  $M_{grad}$  и распределение по значениям уровня ФН равномерное с тенденцией к значениям меньшим 250 мкг/мл.

Предполагается стимулирующая роль ФН в местном и отдаленном распространении РПЖ [1, 31]. В связи с этим проанализирована значимость статистических связей между местным (периваскулярным



**Рис. 3.** Совместное распределение значений  $M_{grad}$  и концентрации ФН в крови в зависимости от заболевания; каждой точке соответствует отдельное наблюдение.

и периневральным) распространением РПЖ, определяемым рентгенологически и морфологически, вторичным поражением регионарных лимфатических узлов и наличием метастазов в печени с показателем концентрации ФН в крови пациентов.

При оценке ККП выявлено отсутствие статистически значимых корреляционных связей между концентрацией ФН и местным распространением РПЖ (ККП=-0,063;  $p=0,7$ ), регионарной лимфаденопатией (ККП=-0,1;  $p=0,6$ ) и метастазами в печень (ККП=-0,009;  $p=0,9$ ). Наличие сопутствующих воспалительных изменений при РПЖ не коррелирует с концентрацией ФН (ККП=0,08;  $p=0,7$ ).

Как матриксная, так и плазменная формы ФН участвуют в процессе миграции и адгезии эпителиальных и мезенхимальных клеток. ФН обнаруживается в строме карцином и может являться маркером ангиогенеза, в том числе при развитии опухолевого процесса. Однако в наших исследованиях плазменный уровень ФН достоверно не отличался в группах больных ХП и РПЖ. Возможно, при РПЖ клиническое значение имеет матриксная форма ФН, которую необходимо определять непосредственно в ткани ПЖ. Уточнение соотношения между матриксной и плазменной формами ФН даст возможность использовать ФН как прогностический фактор распространения РПЖ.

**Таблица 2.** Результаты корреляционного анализа

	Значения ККП; $p^*$		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3
$M_{grad}$	0,63; $p=0,0001$	-0,26; $p=0,07$	-0,37; $p=0,008$
Концентрация ФН в крови, мкг/мл	0,04; $p=0,8$	0,06; $p=0,7$	-0,03; $p=0,8$
Концентрация СА 19-9 в крови, Ед/мл	0,55; $p=0,001$	-0,28; $p=0,1$	-0,09; $p=0,6$

**Примечание:** \* — достоверность различий оценена с помощью дисперсионного анализа (ANOVA).

В связи со значимой ролью десмопластических элементов в развитии РПЖ дальнейшее изучение роли ФН и взаимодействия с другими белками стромы опухоли и периопухолевой ткани позволит найти более эффективные способы ранней диагностики, а также своевременного определения чувствительности РПЖ к лекарственному лечению [26, 32]. В полной мере диагностический потенциал стромальных белков раскрывается при анализе генетической регуляции функционирования стромальных элементов, что в конечном счете может повысить точность прогноза течения РПЖ и улучшить результаты лекарственного лечения при распространенном РПЖ [13, 30].

#### Выводы

Статистически значимые корреляционные связи между концентрацией ФН и развитием РПЖ, ХКП и ХП с панкреонекрозом в анамнезе, а также местным распространением РПЖ и метастазированием РПЖ в печень отсутствуют. В связи с этим

показатель концентрации ФН в крови не может быть использован для проведения дифференциальной диагностики РПЖ и ХП.

Повышение значения  $M_{grad}$  статистически значимо коррелирует с наличием у пациента РПЖ; низкие значения  $M_{grad}$  статистически близкие к значимым, определяются у пациентов с ХКП и ХП с панкреонекрозом в анамнезе. МСКТ с внутривенным контрастированием и последующей оценкой значения  $M_{grad}$  может использоваться для проведения дифференциальной диагностики РПЖ и ХП, в том числе при ХП с панкреонекрозом в анамнезе. Статистически значимая корреляционная связь между значением  $M_{grad}$  и концентрацией ФН в крови отсутствует.

В целях усовершенствования дифференциальной диагностики РПЖ и ХП планируется поиск дополнительных биохимических маркеров РПЖ, а также дальнейшее изучение возможностей неинвазивной оценки микроциркуляторного русла с помощью методов лучевой диагностики.

#### Литература:

1. Варванина Г. Г., Винокурова Л. В., Смирнова А. В., Гуляев А. С., Дубцова Е. А., Носкова К. К., Бордин Д. С. Факторы ремоделирования межклеточного матрикса в диагностике заболеваний поджелудочной железы. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017. № 2. С. 42–48.
2. Винокурова Л. В., Дубцова Е. А., Шустова С. Г., Варванина Г. Г., Нилова Т. В., Агафонов М. А. Функциональная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите различной этиологии. *Эффективная фармакотерапия*. 2012. № 24. С. 44–49.
3. Михеев Ю. А., Евсеев А. В., Канаки А. В. Структурная трансформация протоковой системы поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. *Гастроэнтерология*. 2017. Т. 51, № 4. С. 237–243.
4. Таргетная терапия солидных опухолей. Практическое руководство по современным методам лечения злокачественных новообразований. Под редакцией Руссо А., Росселля Р., Рольфо К. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 360 с.
5. Ягудина Л. А., Новожилова А. А. Иммунодиагностика опухолей. *Медицинский альманах*. 2016. Т. 2, № 42. С. 48–51.
6. Яшина Н. И., Кармазановский Г. Г., Козлов И. А., Винокурова Л. В. Компьютерно-томографические критерии выбора метода и оценки результатов хирургического лечения хронического панкреатита. *Медицинская визуализация*. 2006. № 3. С. 75–87.
7. Bendas G., Borsig L. Cancer cell adhesion and metastasis: selectins, integrins, and the inhibitory potential of heparins. *Int. J. Cell. Biol.* 2012. Epub 2012 Feb 12.
8. Clemmensen I. Fibronectin and its role in connective tissue diseases. *Europ. Journ. Clin. Invest.* 2008. Vol. 11, No 3. P. 145–146.
9. Diana A., Wang L. M., D'Costa Z. Prognostic value, localization and correlation of PD-1/PD-L1, CD8 and FOXP3 with the desmoplastic stroma in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, No 27. P. 40992–41004.
10. Gress T., Menke A., Bachem M. Role of extracellular matrix in pancreatic diseases. *Digestion*. 1998, Vol. 59, No 6. P. 625–637.
11. Hata H., Mori H., Matsumoto S. Fibrous stroma and vascularity of pancreatic carcinoma: correlation with enhancement patterns on CT. *Abdom. Imaging*. 2010. Vol. 35. P. 172–180.
12. Hattori Y., Gabata T., Matsui O., Mochizuki K., Nakanuma Y. Enhancement patterns of pancreatic adenocarcinoma on conventional dynamic multi-detector row CT: correlation with angiogenesis and fibrosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2009. Vol. 15, No 25. P. 3114–3121.
13. Jiang H., Hegde S., Knolhoff B. L. Targeting focal adhesion kinase renders pancreatic cancers responsive to checkpoint immunotherapy. *Nat. Med.* 2016. No 22. P. 851–860.
14. Kannengiesser K., Mahlke R., Petersen F. Instant evaluation of contrast enhanced endoscopic ultrasound helps to differentiate various solid pancreatic lesions in daily routine. *World J. Clin. Cases*. 2019. Vol. 7, No. 1. P. 19–27.
15. Lalwani H., Mannelli L., Ganeshan D. M., Shanbhogue A. K., Prasad S. R. Uncommon pancreatic tumors and pseudotumors. *Abdominal Imaging*. 2015. Vol. 40, No 1. P. 167–180.
16. Lew D., Afghani E., Pandol S. Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment. *Dig. Dis. Sci.* 2017. Vol. 62. P. 1702–1712.
17. Maitra A., Hruban R. H. Pancreatic cancer. *Annual Review of Pathology*. 2008. Vol. 3. P. 157–188.
18. Man S. F. P., Xing L., Connett J. E. Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality:

- a biomarker in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008, Vol. 32. P. 1451–1457.
19. Manohar M., Verma A., Venkateshaiah S., Sanders N., Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 8, No 1. P. 10–25.
  20. Matuskova J., Chauhan A. K., Cambien B. Decreased plasma fibronectin leads to delayed thrombus growth in injured arterioles. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. P. 1391–1396.
  21. Mosher D. F. Plasma Fibronectin concentration: a risk factor for arterial thrombosis? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. P. 1193–1195.
  22. Okum S. D., Lewin D. N. Non-neoplastic lesions that may mimic malignancy. *Semin. Diagn. Pathol.* 2016. Vol. 33, No 1. P. 31–42.
  23. Philip P. A., Mooney M., Jaffe D. Consensus report of the national cancer institute clinical trials planning meeting on pancreas cancer treatment. *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 5660–5669.
  24. Pinho A. V., Chantrill L., Rooman I. Chronic pancreatitis: a path to pancreatic cancer. *Cancer Letters.* 2013. Vol. 345, No 2. P. 203–209.
  25. Raimondi S., Lowenfels A. B., Morselli-Labate A. M. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2010. Vol. 24. P. 349–358.
  26. Rhim A. D., Oberstein P. E., Thomas D. H., Mirek E. T., Stanger B. Z. Stromal elements act to restrain, rather than support, pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell.* 2014. Vol. 25. P. 735–747.
  27. Shevtsova A., Koval E., Ivanov A. Dynamics of fibronectin fragmentation in patients with myocardial infarction: diagnostic and prognostic value. *Ann. Univers. Mariae Curie.* 2006. Vol. 19, No 2. P. 187–190.
  28. Su S. B., Qin S.-Y., Luo W., Jiang H. X. Carbohydrate antigen 19-9 for differential diagnosis of pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21, No 14. P. 4323–4333.
  29. Tamm E. P., Balachandran A., Bhosale P. R. Imaging of pancreatic adenocarcinoma: update on staging/resectability. *Radiol. Clin. North. Am.* 2012. Vol. 50. P. 407–428.
  30. Thomas D., Radhakrishnan P. Tumor-stromal crosstalk in pancreatic cancer and tissue fibrosis. *Mol. Cancer.* 2019. Vol. 18, No 1. P. 14.
  31. Topalovski M., Brekken R. A. Matrix control of pancreatic cancer: new insights into fibronectin signaling. *Cancer Letters.* 2015. Vol. 381, No 1. P. 252–258.
  32. Torphy R. J., Wang Z., True-Yasaki A., Volmar K. E., Collisson E. A. Stromal content is correlated with tissue site. Contrast retention and survival in pancreatic adenocarcinoma. *JCO Precis. Oncol.* 2018. Epub 2018 Jan 16.
  33. Wu X., Wang K., Hua W. Fibronectin induced ITGβ1/FAK-dependent apoptotic pathways determines the fate of degenerative NP cells. *J. Orthop Res.* 2019. Vol. 37, No 2. P. 439–448.
  34. Zhang L., Sanagapalli S., Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* 2018, Vol. 24, No 19. P. 2047–2060.

УДК 616.37-079.4-072/-073:001.895

doi: 10.33149/vkp.2020.01.04

## RU Дифференциальный диагноз заболеваний поджелудочной железы: новые подходы в лабораторной и лучевой диагностике

**Л. В. Винокурова, К. А. Лесько, Д. С. Бордин, Е. А. Дубцова, Е. Ю. Тюляева, Г. Г. Варванина**

Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова, Москва, Россия

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, фибронектин, медиана градиента плотности, диагностика

**Цель.** Изучить значимость определения концентрации фибронектина (ФН) в плазме крови и нового способа обработки результатов компьютерной томографии при дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы (РПЖ) и хронического панкреатита (ХП).

**Материалы и методы.** Обследованы 49 пациентов, средний возраст (51,9±13,9) года (30–82 лет), из них 29 (59,2%) мужчин, 20 (40,8%) женщин, разделенных на группы: 1 — РПЖ (n=17, 34,6%) — все морфологически верифицированы, 2 — ХП с панкреонекрозом в анамнезе (ХППН) и длительностью заболевания до

5 лет (n=16, 32,7%), 3 — хронический кальцифицирующий панкреатит (ХКП) с длительностью заболевания более 5 лет (n=16, 32,7%). Всем пациентам выполнена мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ) брюшной полости с внутривенным контрастированием, определена концентрация ФН с помощью иммуноферментного анализа. По данным МСКТ вычисляли медиану градиента плотности между опухолью и интактной тканью ( $M_{grad}$ ). Корреляционные связи (КС) изучались с помощью коэффициента корреляции Пирсона ( $r_p$ ).

**Результаты.** Среднее значение  $M_{grad}$  и концентрации ФН во всех группах: РПЖ — 28,1±2,6, p=0,0001, ХППН — 14,9±2,4, p=0,07, ХКП — 13,3±0,7, p=0,08 — для  $M_{grad}$  и 239,8±30,1, p=0,8, 243,5±33,8, p=0,7, 227,2±34,3, p=0,8 для уровня ФН, соответственно. Получено значение  $M_{grad}$ , пороговое для РПЖ, равное 20 (p=0,0001). Выявлена сильная положительная КС между значением  $M_{grad}$  и наличием РПЖ ( $r_p=0,63$ ; p=0,0001). Отсутствует статистически значимая КС концентрации ФН с наличием РПЖ ( $r_p=0,04$ , p=0,8), ХППН ( $r_p=0,06$ , p=0,7) и ХКП ( $r_p=-0,03$ , p=0,8).

**Выводы.** Определение  $M_{grad}$  является информативным показателем для дифференциальной диагностики РПЖ и ХП. Статистически значимая КС между концентрацией ФН в крови и наличием у пациента РПЖ, ХППН или ХКП, а также со значением  $M_{grad}$  отсутствуют.

UA **Диференціальний діагноз захворювань підшлункової залози: нові підходи у лабораторній і променевої діагностиці**

**Л. В. Винокурова, К. О. Лесько, Д. С. Бордін, О. А. Дубцова, О. Ю. Тюляєва, Г. Г. Варваніна**  
Московський клінічний науково-практичний центр ім. А. С. Логінова, Москва, Росія

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, рак підшлункової залози, фібронектин, медіана градієнта щільності, діагностика

**Мета.** Вивчити значущість визначення концентрації фібронектину (ФН) у плазмі крові і нового способу обробки результатів комп'ютерної томографії при диференціальній діагностиці раку підшлункової залози (РПЗ) і хронічного панкреатиту (ХП).

**Матеріали і методи.** Обстежено 49 пацієнтів, середній вік ( $51,9 \pm 13,9$ ) року (30–82 років), з них 29 (59,2%) чоловіків, 20 (40,8%) жінок, розподілених на групи: 1 – РПЗ ( $n=17$ , 34,6%) – усі морфологічно верифіковані, 2 – ХП із панкреонекрозом в анамнезі (ХППН) і тривалістю захворювання до 5 років ( $n=16$ , 32,7%), 3 – хронічний кальцифікуючий панкреатит (ХКП) з тривалістю захворювання більше 5 років ( $n=16$ , 32,7%). Всім пацієнтам виконана мультислізова комп'ютерна томографія (МЗКТ) черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням, визначена концентрація ФН за допомогою імуноферментного аналізу. За даними МЗКТ обчислювали медіану градієнта щільності між пухлиною і інтактною тканиною ( $M_{grad}$ ). Кореляційні зв'язки (КЗ) вивчалися за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона ( $r_p$ ).

**Результати.** Середнє значення  $M_{grad}$  і концентрації ФН у всіх групах: РПЗ –  $28,1 \pm 2,6$ ,  $p=0,0001$ , ХППН –  $14,9 \pm 2,4$ ,  $p=0,07$ , ХКП –  $13,3 \pm 0,7$ ,  $p=0,08$  – для  $M_{grad}$  і  $239,8 \pm 30,1$ ,  $p=0,8$ ,  $243,5 \pm 33,8$ ,  $p=0,7$ ,  $227,2 \pm 34,3$ ,  $p=0,8$  для рівня ФН, відповідно. Отримано значення  $M_{grad}$  граничне для РПЗ, рівне 20 ( $p=0,0001$ ). Виявлено сильний позитивний КЗ між значенням  $M_{grad}$  і наявністю РПЗ ( $r_p=0,63$ ;  $p=0,0001$ ). Відсутній статистично значущий КЗ концентрації ФН за наявності РПЗ ( $r_p=0,04$ ,  $p=0,8$ ), ХППН ( $r_p=0,06$ ,  $p=0,7$ ) і ХКП ( $r_p=-0,03$ ,  $p=0,8$ ).

**Висновки.** Визначення  $M_{grad}$  є інформативним показником для диференціальної діагностики РПЗ і ХП. Статистично значущий КЗ між концентрацією ФН у крові і наявністю у пацієнта РПЗ, ХППН або ХКП, а також зі значенням  $M_{grad}$  відсутній.

EN **Differential diagnosis of pancreatic diseases: new approaches in laboratory and radiologic diagnosis**

**L. V. Vinokurova, K. A. Lesko, D. S. Bordin, E. A. Dubtsova, E. Yu. Tyulyaeva, G. G. Varvanina**  
Moscow Clinical Scientific Center n. a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

**Key words:** chronic pancreatitis, pancreatic cancer, fibronectin, median of enhancement gradient, diagnosis

**Aim.** To assess significance of serum fibronectin (FN) and new approaches of processing computed tomography results for pancreatic cancer (PC) and chronic pancreatitis (CP) differential diagnosis.

**Materials and methods.** Data of 49 patients with pancreatic lesions who underwent multislice computed tomography (MSCT) with intravenous contrast enhancement and FN evaluation in 2018 were analyzed. There were 29 (59.2%) males and 20 (40.8%) females, mean age  $51.9 \pm 13.9$  (30–82). All patients were divided in 3 groups: 1 – PC (17 patients, 34.6%) – morphologically verified, 2 – chronic pancreatitis with previous pancreonecrosis (CPPN) – 16 patients, 32.7%, 3 – chronic calcifying pancreatitis (CCP) – 16 patients, 32.7%. We calculated median of enhancement gradient between region of interest and intact parenchyma ( $M_{grad}$ ) based on MSCT results. Pearson's correlation coefficient ( $r_p$ ) was calculated for correlation assessment.

**Results.** We assessed mean  $M_{grad}$  and mean serum FN rate in all three groups: PC –  $28.1 \pm 2.6$ ,  $p=0.0001$ , CPPN –  $14.9 \pm 2.4$ ,  $p=0.07$ , CCP –  $13.3 \pm 0.7$ ,  $p=0.08$  for  $M_{grad}$  and  $239.8 \pm 30.1$ ,  $p=0.8$ ,  $243.5 \pm 33.8$ ,  $p=0.7$ ,  $227.2 \pm 34.3$ ,  $p=0.8$  for serum FN rate, respectively. There was statistically significant strong correlation of  $M_{grad}$  in patients with PC ( $r_p=0.63$ ,  $p=0.0001$ ). We revealed cut-off point of  $M_{grad}$  value for PC that was 20 ( $p=0.001$ ). There were no statistically significant correlations of serum FN rate in all groups (PC  $r_p=0.04$ ,  $p=0.8$ ; CPPN  $r_p=0.06$ ,  $p=0.7$ ; CCP  $r_p=-0.03$ ,  $p=0.8$ ).

**Conclusions.**  $M_{grad}$  evaluation based on MSCT is an informative marker for differential diagnosis between PC and chronic pancreatitis, high rates of  $M_{grad}$  positively correlate with PC existence. There was no correlation between serum FN rate and existence of PC, CPPN or CCP.