

**ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ: ЦИТОКИНЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ**

Шамсутдинова М.И., Машарипова Ю.К.

**SURUNKALI PANKREATIT: SITOKINLAR VA KLINIK KURS**

Shamsutdinova M.I., Masharipova Yu.K.

**CHRONIC PANCREATITIS: CYTOKINE SYSTEM AND CLINICAL COURSE**

Shamsutdinova M.I., Masharipova U.K.

Ташкентская медицинская академия, Ургенчский филиал ТМА

**Maqsad:** surunkali pankreatitli bemorlarda yallig'lanishga qarshi sitokinlarning rolini baholash. **Material va usullar:** 29 yoshdan 65 yoshgacha bo'lgan 40 nafar bemor ko'rildi (o'rtacha yoshi  $45 \pm 18$  yosh), ulardan 12 nafari erkaklar va 28 nafari ayollar klinikada. Kasallikning davomiyligi  $13 \pm 6$  yil. Nazorat guruhiga 25 sog'lom ko'ngilli - 8 erkak va 17 ayol (o'rtacha yoshi  $38 \pm 15$  yosh) kirgan. IL-2, IL-6 zardobda sitokinlarning kontsentratsiyasi immun fermentiyordamida aniqlandi. **Natijalar:** yallig'lanishga qarshi sitokinlar tarkibi tekshirilayotgan bemorlarning asosiy klinik va laborator ko'rsatkichlari bilan ishonchli aloqaga ega. Me'da osti bezining disfunktsiyasi yallig'lanishga qarshi IL-2, IL-6 sitokinlari ishlab chiqarishning ko'payishi bilan birga keladi, ularning darajasi qon zardobida bemorlarda qayd etilgan asosiy klinik va laboratoriya ko'rsatkichlari bilan ishonchli aloqaga ega. **Xulosalar:** olingan natijalar sitokin ishlab chiqarishda muvozanat buzilganligini va bu sitokinlarning SP oshqozon osti bezining rivojlanishida rolini baholashga imkon beradi.

**Kalit so'zlar:** surunkali pankreatit, sitokinlar, patogenez.

**Objective:** Assessment of the role of pro-inflammatory cytokines in patients with chronic pancreatitis. **Material and methods:** 40 patients with CP aged 29 to 65 years old were examined (average age  $45 \pm 18$  years), of which 12 were men and 28 were women in the clinic. The duration of the disease is  $13 \pm 6$  years. The control group included 25 healthy volunteers - 8 men and 17 women (average age  $38 \pm 15$  years). The concentration of cytokines in serum IL-2, IL-6 was determined by enzyme immunoassay. **Results:** The content of pro-inflammatory cytokines has a reliable relationship with the main clinical and laboratory parameters of the examined patients. Pancreatic dysfunction is accompanied by increased production of pro-inflammatory cytokines IL-2, IL-6, the level of which in the blood serum has a reliable relationship with the main clinical and laboratory parameters recorded in patients. **Conclusions:** The results obtained allow us to judge the imbalance in the production of cytokines and the role of these cytokines in the progression of pancreatic lesions in CP.

**Key words:** chronic pancreatitis, cytokines, pathogenesis.

Патогенетические факторы, вызывающие формирование хронического панкреатита (ХП), до конца не изучены. Одним из важных механизмов, способствующих развитию данной патологии, является оксидативный стресс [1,2]. Наличие окисляемого жира в поджелудочной железе (ПЖ) достаточно, чтобы послужить триггером каскада перекисного окисления липидов (ПОЛ). Накопление жира в клетках ПЖ может быть следствием повышения поступления в нее свободных жирных кислот (СЖК), их избыточного синтеза, снижения скорости  $\beta$ -окисления СЖК в митохондриях, снижения синтеза или секреции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). СЖК поступают в ПЖ из тонкой кишки или жировой ткани либо синтезируются непосредственно в железе [1,5]. В процессе этого образуются реактивных форм кислорода (РФК), запускающих процессы ПОЛ [7].

Лекарственные препараты, вызывающие развитие вторичного ХП, подавляют окисление СЖК в митохондриях и нарушают перенос электронов в дыхательной цепи. Последнее способствует выработке РФК, инициирующих реакции ПОЛ, приводящих к повреждению ПЖ и формированию ХП [2,6].

Для развития ХП нелекарственного генеза требуется наличие дополнительного источника окислительного стресса, способного инициировать про-

цессы ПОЛ. Считается, что эндотоксины и цитокины, включая ИЛ-2, ИЛ-6 и др., выработка которых индуцируется под влиянием эндотоксинов, также вовлечены в патогенез, в частности алкогольного ХП [4,5].

В последние годы большое внимание уделяется изучению патогенеза ХП, а именно факторам, способствующим переходу ХП в панкреокарциному. Наличие достаточного количества окисляемого жира в ПЖ является одним из факторов, необходимых для запуска процессов ПОЛ. Продукты ПОЛ (альдегиды) способны повреждать мембраны панкреатоцитов, активировать макрофаги ПЖ с развитием воспаления и фиброза [2,7]. Вместе с тем у многих больных ХП никогда не прогрессирует до стадии воспалительно-некротических изменений и фиброза. Видимо, можно предполагать, что для развития ХП требуется действие других факторов, разобщающих окисление и фосфорилирование и способствующих образованию РФК. Одним из таких факторов считается повышенная продукция цитокинов иммунокомпетентными клетками. В литературе вопросы участия цитокиновой системы в патогенезе первичного ХП освещены недостаточно [2,3].

**Цель исследования**

Оценка роли провоспалительных цитокинов у больных ХП.

**Материал и методы**

Обследованы 40 больных ХП в возрасте от 29 до 65 лет (средний возраст  $45 \pm 18$  лет), из них 12 мужчин и 28 женщин, находящихся в клинике. Длительность заболевания –  $13 \pm 6$  лет. В контрольную группу вошли 25 здоровых добровольцев – 8 мужчин и 17 женщин (средний возраст  $38 \pm 15$  лет).

Концентрацию цитокинов в сыворотке крови ИЛ-2, ИЛ-6 определяли иммуноферментным методом. Для статистической обработки полученных данных использовали критерий Стьюдента и корреляционный анализ по Пирсону.

#### Результаты исследования

У 30 (75%) больных ХП имелась избыточная масса тела (ИМТ= $37,3 \pm 4,1$  кг/м). Инсулиннезависимый сахарный диабет установлен у 14 (35%) пациентов. Астенический синдром выявлен у 10 (25%), синдром желудочной диспепсии – у 6 (15%) больных. При объективном осмотре увеличение размера ПЖ обнаружено у 32 (80%) обследованных, селезенки у 3 (7%). Гипербилирубинемия выявлена у 17 (41%) больных, активность липазы и  $\gamma$ -ГТ и щелочной фосфатазы оказалась значительно повышенной (в норме до 5) у 24 (62%). Активность сывороточных трансаминаз – АЛТ, АСТ – была значительно повышенной у 20 (50%) больных, незначительно повышенной (в

1,5-3 раза выше нормы) у 14 (35%), умеренно повышенной (в 3-5 раза выше нормы) у 6 (15%). Белково-синтетическая функция печени снижена у 21 (51%) больного. При изучении цитокинов сыворотки крови (табл. 1), достоверное увеличение их содержания выявлено у 26 (65%) и 33 (82%) пациентов ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ ). У 17 (42%) больных концентрация ИЛ-2 и ИЛ-6 была резко повышена ( $p < 0,001$ ), у 23 (58%) отмечалось умеренное повышение ( $p < 0,01$ ).

**Таблица 1**  
Содержание цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови у больных ХП,  $X \pm m$

Группа обследованных	ИЛ-2	ИЛ-6
Больные ХП, n=40	$1083,5 \pm 172,8^*$	$24,6 \pm 2,4^*$
Контрольная, n=25	$390 \pm 15,5$	$28,5 \pm 1,1$

*Примечание. \* –  $p < 0,001$  по сравнению с контролем.*

При сопоставлении с биохимическими данными установлена достоверная прямая связь уровня ИЛ-2 и ИЛ-6, с одной стороны, и концентрации цитолитических ферментов ПЖ, с другой ( $p < 0,01$ ); количества и уровня липазы ( $p < 0,01$ ); концентрации и уровня  $\gamma$ -ГТ и щелочной фосфатазы ( $p < 0,01$ ) (табл. 2).

**Таблица 2**

#### Биохимические показатели у больных ХП

Группа обследованных	Липаза	Алк.фосфатаза	$\gamma$ -ГТ	АЛТ	АСТ	ЛДГ	С-реак. белок
Больные ХП, n=25	$346,6 \pm 15,6^*$	$454,2 \pm 15,9^*$	$877,5 \pm 30,7^*$	$159,4 \pm 6,7^*$	$159,7 \pm 7,2^*$	$364,1 \pm 13,8^*$	$66,3 \pm 2,4^*$
Контрольная, n=25	$60 \pm 2,7$	$130 \pm 3,5$	$60 \pm 2,1$	$50 \pm 2,1$	$50 \pm 2,2$	$22,5 \pm 8,5$	$5 \pm 1,8$

*Примечание. \* –  $p < 0,01$  по сравнению с контролем.*

Выявлена также достоверная зависимость между уровнем цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6 сыворотки крови и стадией опухолевого поражения ПЖ.

#### Обсуждение

Наиболее характерными клиническими признаками являлись избыточная масса тела, увеличение размеров головки ПЖ, повышение уровня глюкозы и увеличение содержания цитолитических ферментов. На КТ состояние ПЖ характеризовалась увеличением размера преимущественно головки ПЖ при наличии сдавления желчных протоков, при положительном анализе на онкомаркеры наличие очага, а также внутридольковой воспалительной инфильтрацией, наличием псевдокист и фиброзом. Выявленные в ходе исследования клинико-лабораторные особенности рассматриваемой патологии не противоречат описанным в литературе [4,5].

Нормальная функция иммунной системы строится на равноценной продукции регуляторных цитокинов [2]. При изучении системы цитокинов у больных ХП нами установлено увеличение в сыворотке крови концентрации ИЛ-2, ИЛ-6. Высокое содержание в крови у больных ХП указывает на сдвиг в продукции цитокинов в сторону провоспалительных. Вероятными индукторами секреции названных цитокинов могут служить эндотоксины, а также РФК и продукты ПОЛ. Последние посредством активи-

зации ядерных факторов транскрипции (NF- $\kappa$ B) способствуют усилению секреции цитокинов мононуклеарными фагоцитами [8].

Таким образом, создается порочный круг с взаимопотенцирующим действием РФК и провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины угнетают синтез фермента липопроотеинлипазы, что ведет к расходованию запасов жира и потере массы тела [2]. Повышенная мобилизация СЖК из жировых депо под воздействием способствует накоплению жира в ткани ПЖ, о чем косвенно свидетельствуют обнаруженные нами корреляционные взаимосвязи между провоспалительными цитокинами, с одной стороны, и показателями липидного обмена, степенью стеатоза ПЖ, с другой.

Гибель панкреатоцитов при патологии может происходить путем некроза и апоптоза. Установленная в нашем исследовании зависимость между уровнями ИЛ-2, ИЛ-6 и содержанием цитолитических ферментов, гистоморфологическими изменениями печени указывает на влияние обоих механизмов в повреждении ПЖ. TNF- $\alpha$  при участии INF- $\gamma$  способен оказывать прямое цитотоксическое действие на панкреатоциты [2,7]. Кроме того, аутокринная активация макрофагов под влиянием TNF- $\alpha$  сопровождается выработкой избыточных количеств

РФК и оксида азота (NO), обладающих цитотоксическим эффектом.

Апоптоз представляет собой один из ведущих механизмов гибели панкреоцитов при заболеваниях ПЖ. Данный процесс опосредуется активированными цитотоксическими лимфоцитами (CTL), естественными клетками-киллерами (NK-клетками) и осуществляется двумя механизмами – секреторным и несекреторным. Активированные CTL и NK-клетки являются главными продуцентами TNF- $\alpha$ , а также выделяют перфорины и гранзимы, участвующие в реализации секреторного механизма апоптоза панкреоцитов [5,8].

Таким образом, нами установлено, что система цитокинов у больных ХП активирована. Её дисфункция сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6, уровень которых в сыворотке крови имеет достоверную связь с основными клинико-лабораторными показателями, регистрируемыми у таких пациентов. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что цитокиновая система вовлечена в патогенез ХП.

#### Литература

1. Лоранская И.Д. Нарушение иммунного ответа у больных хроническим панкреатитом // Экпер. и клин. гастроэнтерол. – 2008. – №7. – С. 18-23.
2. Симаненков В.И., Кнорринг Г.Ю. Диагностика и оценка эффективности применения креона при обострении хронического панкреатита с помощью эластазы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2011. – №3. – С. 92-94.
3. Тарасенко В.С., Кубышкин И.А., Смолягин А.И. и др. Характеристики иммунологических нарушений у пациентов с острым деструктивным панкреатитом // Хирургия. – 2011. – №4. – С. 31-34.
4. Andoh A., Takaya H., Saotome T. et al. Cytokine regulation of chemokine (IL-8, MCP-1, and RANTES) gene expression in human pancreatic periacinar myofibroblasts // Gastroenterol. – 2008. – Vol. 119. – P. 211-219.

5. Berberat P.O., Friess H., Buckler M.W. Chronic pancreatitis – new pathophysiological concepts // Swiss. Surg. – 2010. – Vol. 6, №5. – P. 227-230.

6. Bertsch T., Aufenanger J. Interleukin-6 and phospholipase A2 isoenzymes during acute pancreatitis // Pancreas. – 2008. – Vol. 16, №4. – P. 557-558.

7. Chen X., Han B., Ernst S. A., Simeone D. NF-kappa B activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 122. – P. 448-457.

#### ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ: ЦИТОКИНЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

Шамсутдинова М.И., Машарипова Ю.К.

**Цель:** оценка роли провоспалительных цитокинов у больных хроническим панкреатитом. **Материал и методы:** обследованы 40 больных ХП в возрасте от 29 до 65 лет (средний возраст  $45 \pm 18$  лет), из них 12 мужчин и 28 женщин, находящихся в клинике. Длительность заболевания –  $13 \pm 6$  лет. В контрольную группу вошли 25 здоровых добровольцев – 8 мужчин и 17 женщин (средний возраст  $38 \pm 15$  лет). Концентрацию цитокинов в сыворотке крови ИЛ-2, ИЛ-6 определяли иммуноферментным методом. **Результаты:** содержание провоспалительных цитокинов имеет достоверную связь с основными клинико-лабораторными показателями обследованных больных. Дисфункция поджелудочной железы сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6, уровень которых в сыворотке крови имеет достоверную связь с основными клинико-лабораторными показателями, регистрируемыми у пациентов. **Выводы:** полученные результаты позволяют судить о нарушении баланса в продукции цитокинов и роли этих цитокинов в прогрессировании поражения поджелудочной железы при ХП.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, цитокины, патогенез.