

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ: ЦИТОКИНЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

Машарипова Ю.К.¹, Шамсутдинова М.И.²
Email: Masharipova673@scientifictext.ru

¹Машарипова Юлдуз Кадамбаевна – ассистент,
кафедра подготовки врача общей практики,
Ургенчский филиал

Ташкентская медицинская академия, г. Ургенч;

²Шамсутдинова Максуда Илясовна – доктор медицинских наук,
кафедра гематологии, трансфузиологии и лабораторного дела,
Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент,
Республика Узбекистан

Аннотация: изучено содержание провоспалительных цитокинов сыворотки крови хроническим панкреатитом, при котором установлено достоверное повышение концентрации интерлейкина-2(IL-2) и интерлейкина-6 (IL-6) в плазме крови. Содержание провоспалительных цитокинов имело достоверную связь с основными клинико-лабораторными показателями обследованных больных. Ее дисфункция сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов IL-2, IL-6, уровень которых в сыворотке крови имеет достоверную связь с основными клинико-лабораторными показателями, регистрируемыми у пациентов. Полученные результаты позволяют судить о нарушении баланса в продукции цитокинов и роли этих цитокинов в прогрессировании поражения поджелудочной железы при рассматриваемой патологии.

Ключевые слова: панкреатоцит, хронический панкреатит, эндотоксины, цитокины, патогенез, свободные жирные кислоты, цитолитические ферменты.

CHRONIC PANCREATITIS: CYTOKINE SYSTEM AND CLINICAL COURSE

Masharipova Yu.K.¹, Shamsutdinova M.I.²

¹Masharipova Yulduz Kadambayevna – Assistant,
DEPARTMENT OF GENERAL PRACTITIONER TRAINING,
URGENCH BRANCH

TASHKENT MEDICAL ACADEMY, URGENCH

²Shamsutdinova Maksuda Iyasovna – Doctor of medical Sciences,
DEPARTMENT OF HEMATOLOGY, TRANSFUSIOLOGY AND LABORATORY SCIENCE,
TASHKENT MEDICAL ACADEMY, TASHKENT,
REPUBLIC OF UZBEKISTAN

Abstract: the content of proinflammatory cytokines in blood serum was studied with chronic pancreatitis. This is a significant increase of concentration of interleukin-2 (IL-2) and interleukin-6 (IL-6) in the blood plasma. The content of inflammatory cytokines had a reliable relationship with major clinical and laboratory parameters in examined patients. So, the system is activated by cytokines in patients with CP. Its dysfunction is accompanied by increased production of proinflammatory cytokines IL-2, IL-6, which levels in serum has a reliable relationship with major clinical and laboratory parameters recorded in these patients.

Keywords: pancreatocyte, chronic pancreatitis, endotoxins, cytokines, pathogenesis, free fatty acids, cytolytic enzymes.

УДК: 616. 37-002-036. 12-008-07

Патогенетические факторы, вызывающие формирование 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 явиться 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 β-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, приводящего к повреждению ПЖ и формированию ХП [2, 6].

Для развития ХП нелекарственного генеза требуется наличие дополнительного источника окислительного стресса, способного инициировать процессы ПОЛ. Считается, что эндотоксины и

цитокины, включая IL-2, IL-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 никогда не прогрессирует до стадии воспалительно - некротических изменений и фиброза. Это позволяет 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 недостаточно освещены вопросы участия цитокиновой системы в патогенезе первичного ХП [2, 4].

Цель исследования. Оценить роль провоспалительных цитокинов у больных ХП.

Материал и методы исследования. Обследовали 40 больных ХП в возрасте от 29 до 65 лет (средний 45 ± 18 лет), из них мужчин 12, женщин 28, находящихся в клинике. Длительность заболевания составила 13 ± 6 лет. В контрольную группу вошли 25 здоровых добровольцев - 8 мужчин и 17 женщин (средний возраст 38 ± 15 лет).

Концентрацию цитокинов в сыворотке крови IL-2, IL-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. По данным объективного осмотра увеличение размера ПЖ обнаружено у 32 (80%), селезенки у 3 (7%) обследованных. Гипербилирубинемия выявлена у 17 (41%), активность липазы и γ -ГТ и щелочной фосфатазы оказалась значительно повышенной (в норме до 5) у 24 (62%) пациентов. Активность сывороточных трансаминаз - АЛТ, АСТ - была значительно повышенной у 20 (50%), незначительно повышенной (в 1,5 - 3 нормы) - у 14 (35%) и умеренно повышенной (в 3-5 норм) - у 6 (15%) больных. Белково-синтетическая функция печени снижена у 21 (51%) больного. При изучении цитокинов сыворотки крови (табл.1), выявлено достоверное увеличение содержания у 26 (65%) и у 33 (82%) пациентов соответственно по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$ и $p < 0,001$). У 17 (42%) больных концентрация IL-2 и IL-6 была резко повышена ($p < 0,001$), у 23 (58%) – умеренное повышение ($p < 0,01$).

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

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

* $p < 0,001$ по отношению к контролю.

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

Таблица 2. Содержание ферментов, АЛТ, АСТ, ЛДГ в сыворотке крови у больных ХП, $X \pm ms$

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

** $p < 0,01$ по отношению к контролю.

А также выявлена достоверная зависимость между уровнем цитокинов IL-2, IL-6 сыворотки крови и стадией опухолевого поражения ПЖ.

Обсуждение результатов исследования. Наиболее характерными клиническими признаками являлись: избыточная масса тела, увеличение размеров головки ПЖ, повышение уровня глюкозы и увеличение содержания цитолитических ферментов. На КТ картина 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 данным литературы (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 IL-2, IL-6, от соответствующих показателей группы контроля. 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 активации ядерных факторов транскрипции (NF-κB) способствуют усилению секреции цитокинов мононуклеарными фагоцитами [3]. Таким образом, создается порочный круг с взаимопотенцирующим действием РФК и провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины угнетают синтез фермента липопротеинлипазы, 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 про-воспалительными 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 IL-2, IL-6 и содержанием цитолитических ферментов, гистоморфологическими изменениями печени указывает на влияние обоих механизмов в повреждении ПЖ. TNF-α при участии INF-γ способен оказывать прямое цитотоксическое действие на панкреатоциты [2,7]. Кроме того, аутокринная активация макрофагов под влиянием TNF-α сопровождается выработкой избыточных количеств РФК и оксида азота (NO), обладающих цитотоксическим эффектом. Апоптоз представляет собой один из ведущих механизмов гибели панкреатоцитов при заболеваниях ПЖ. Данный процесс опосредуется активированными цитотоксическими лимфоцитами (CTL), естественными клетками-киллерами (НК-клетками) и осуществляется двумя механизмами - секреторным и несекреторным. Активированные CTL и НК-клетки являются главными продуцентами TNF-α, а также выделяют перфорины и гранзимы, участвующие в реализации секреторного механизма апоптоза панкреатоцитов [5, 6].

Таким образом, установлено, что система цитокинов активирована у больных ХП. Её дисфункция сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов IL-2, IL-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.

Список литературы / References

1. Лоранская И.Д. Нарушение иммунного ответа у больных хроническим панкреатитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 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 // Gastroenterol., 2009. Vol. 122. P. 448-457.