

УДК 616.37

Академик АН Республики Таджикистан Г.К.Мироджов, С.А.Авезов, М.М.Амиркулова,
Н.С.Тухтаева, Н.Алимова, Ш.Н.Шамсиддинов

ЦИТОКИНЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ГУ «Институт гастроэнтерологии» АМН МЗ Республики Таджикистан

Изучены цитокинсвязанные механизмы развития панкреатита у 25 больных (8 мужчин и 17 женщин в возрасте 32-56 лет) с абдоминальным ожирением (индекс массы тела (ИМТ) более 26 кг/м²). Среднее содержание С-реактивного белка (СРБ) у больных с ожирением составило 5.52±1.24 против 1.54±0.29 мг/л у здоровых. При обострении хронического панкреатита (ХП) уровень СРБ значительно поднялся и средний показатель был в 5.8 раз выше, чем в группе больных без ХП. Интерлейкин (ИЛ)-6 и α-фетопротеин (ФНО_α) также имели более высокие показатели, чем в группе сравнения. Содержание ИЛ-8 у больных с ХП было увеличено всего на 22% по сравнению с нормой и практически не отличалось от показателей больных первой группы. Показатели ФНО_α, ИЛ-6, ИЛ-8 и СРБ положительно коррелировали с клиническими проявлениями ХП (интенсивность болевого синдрома и стеаторея), ИМТ и активностью амилазы. Усиление синтеза провоспалительных цитокинов и одновременное повышение содержания СРБ свидетельствуют о их несомненной роли в развитии воспалительного процесса в поджелудочной железе у больных с ожирением.

Ключевые слова: хронический панкреатит – абдоминальное ожирение – цитокины.

Жировая ткань является не только источником энергии, но и важным эндокринным органом, производящим биологически активные вещества – адипонектин, лептин, резистин и цитокины [1]. При абдоминальном ожирении в результате гиперфункции адипоцитов и макрофагов усиливается синтез провоспалительных адипокинов и цитокинов, особенно интерлейкинов 6 и 8 [2, 3]. Потенциальную связь между жировой тканью и системным воспалением обеспечивает ИЛ-6 [4]. В связи с этим при абдоминальном ожирении развивается слабо выраженное хроническое воспаление [5]. Кроме того, такие сопутствующие ожирению состояния, как инсулинорезистентность и дислипидемия, ускоряют активацию воспалительного каскада, эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса [6].

При липоматозе поджелудочной железы с развитием воспалительной реакции происходит выброс различных медиаторов воспаления – СРБ, ФНО_α, цитокинов и других, играющих важную роль в прогрессировании патологического процесса в этом органе [7, 8]. Значение цитокинов в развитии и прогрессировании хронического панкреатита было изучено многими авторами. Однако всё ещё недостаточно изучен характер изменения цитокинов при хроническом панкреатите с ожирением. В

Адрес для корреспонденции: Амиркулова Мунира Мамаджановна. 734064, Республика Таджикистан, г.Душанбе, ул. Маяковского, 2, ГУ «Институт гастроэнтерологии» АМН МЗ РТ. E.mail: munira78@bk.ru

связи с этим целью настоящей работы явилось изучение особенностей нарушения цитокинового обмена при хроническом панкреатите у больных с ожирением.

Методы исследования

Под наблюдением находились 25 больных (8 мужчин и 17 женщин в возрасте 32-56 лет) с абдоминальным ожирением (индекс массы тела (ИМТ) более 29 кг/м²). В зависимости от наличия клинико-биохимических и сонографических признаков хронического панкреатита (ХП) больные были разделены на две группы: 1-я группа – 10 больных с умеренными симптомами ХП, 2-я группа – 15 больных с выраженным ХП. Показатели обеих групп больных были сравнены между собой и с показателями 12 здоровых (четверо мужчин и восемь женщин в возрасте 30-55 лет) с нормальным ИМТ. Хронический панкреатит диагностирован на основании клинических, биохимических и сонографических данных. Уровень фактора некроза опухоли α -фетопротейна, С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) в крови определяли иммуноферментным методом.

Статистический анализ произведен с использованием описательной статистики (среднее значение \pm стандартное отклонение). Корреляция была оценена методом Спирмена. Статистические расчёты проводились с помощью программы STATISTICA 7.

Результаты и их обсуждение

Клиническая характеристика больных представлена в табл.1. Обе группы больных были сопоставимы по возрасту, полу и ИМТ. Ожирение (О) с проявлениями ХП часто встречалось у больных с проявлениями метаболического синдрома. Сахарный диабет диагностирован у 47% больных с выраженным панкреатитом и у 30% с минимальным панкреатитом, стеатоз печени у 87 и 60% и гиперхолестеринемия у 53 и 30% больных соответственно.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ХП на фоне ожирения

Показатели	О с минимальным ХП (n=10)	О с выраженным ХП (n=15)
Возраст, лет	38	46
ИМТ	30.7 \pm 0.7	30.4 \pm 0.9
Мужчины	3 (30%)	5 (33%)
Женщины	7 (70%)	10 (67%)
Сахарный диабет	3 (30%)	7 (47%)
Артериальная гипертензия	4 (40%)	5 (33%)
Стеатоз печени	6 (60%)	13 (87%)
Гиперхолестеринемия	3 (30%)	8 (53%)

Основными клиническими проявлениями ХП были боли в эпигастрии или в левом подреберье, дискомфорт и вздутие живота, тошнота, рвота и стеаторея. В то же время больные с ожирением и минимальным ХП особых жалоб не предъявляли. При анализе лабораторных показателей установлено повышение концентрации билирубина, АлАТ и амилазы в сыворотке крови у больных с выраженным ХП на фоне ожирения.

Содержание СРБ у больных с ожирением с минимальными клинико-биохимическими проявлениями ХП в среднем составило 5.52 \pm 1.24 мг/л против 1.54 \pm 0.29 мг/л у здоровых (табл. 2). Данный показатель положительно коррелировал с уровнем ФНО $_{\alpha}$ и ИЛ-6 ($r=0.664$ и 0.669), которые были

повышены в 2.6 и 6.3 раза. Содержание ИЛ-8 и ИЛ-10 имело тенденцию к повышению. ИМТ положительно коррелировал с содержанием ФНО $_{\alpha}$, ИЛ-6, ИЛ-8 и СРБ. При обострении хронического панкреатита уровень СРБ значительно повышается и средний показатель был в 5.8 раз выше, чем в группе больных с минимальным ХП.

Таблица 2

Цитокиновый статус больных хроническим панкреатитом на фоне ожирения

Показатель	Здоровые (n=12)	О с минимальным ХП (n=10)	О с выраженным ХП (n=15)
ФНО, пг/мл	3.53±0.47	9.20±1.31*	12.05±2.11*
ИЛ-6, пг/мл	0.91±0.22	5.76±1.11*	19.71±4.18*
ИЛ-8, пг/мл	7.55±1.19	9.93±1.62	9.19±2.01
ИЛ-10, пг/мл	2.34±0.30	3.85±0.71	6.06±1.75*
СРБ, мг/л	1.54±0.29	5.52±1.24*	31.90±7.17*

Примечание: * – различие достоверно при $P < 0.05$ по отношению к показателям здоровых.

Значения всех изученных нами цитокинов были более высокими по отношению с группой сравнения. Отмечено значительное повышение провоспалительного цитокина ИЛ-6, который наряду с СРБ и ФНО $_{\alpha}$ играет значительную роль в развитии воспалительного процесса в поджелудочной железе. ИЛ-6 оказывает не только провоспалительный эффект, завершает острую фазу воспаления, но и регулирует пролиферацию клеток и участвует в формировании фиброза [2]. ФНО $_{\alpha}$ и ИЛ-6 вызывают липолиз жиров и в результате повышается уровень свободных жирных кислот. Одновременно с этим ФНО $_{\alpha}$ участвует в развитии инсулинорезистентности [9]. Кроме того, ИЛ-6 обеспечивает потенциальную связь между жировой тканью и системным воспалением [4]. Выявлена значительная связь ($r=0.882$) между данными показателями (табл. 3). Содержание провоспалительного цитокина – ИЛ-8, синтезируемого также жировыми клетками, у больных с ХП было увеличено на 22% по сравнению с нормой. Данный интерлейкин стимулирует и регулирует адгезию, хемотаксис лейкоцитов в очаг поражения [10].

Между показателями ФНО $_{\alpha}$, ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ и ИМТ установлена положительная корреляция. Наиболее чётко выраженная корреляционная связь выявлена между активностью амилазы и уровнем ФНО $_{\alpha}$ и ИЛ-6, что указывает на несомненную роль цитокинов в развитии хронического панкреатита при ожирении.

Таблица 3

Корреляционная зависимость показателей больных хроническим панкреатитом

	ФНО	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	СРБ	Амилаза
ИЛ-6	0.882249	1				
ИЛ-8	0.207089	-0.02661	1			
ИЛ-10	-0.12742	-0.10849	0.61958	1		
СРБ	0.627498	0.380829	0.369794	-0.42637	1	
Амилаза	0.838573	0.573245	0.016554	-0.45766	0.691319	1
ИМТ	0.458439	0.628886	0.417886	0.122389	0.445052	0.04251

Таким образом, хроническое системное воспаление в абдоминальном жире, которое связано с повышением уровней ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-8, является не только фактором развития инсулинорезистентности [8], но и хронического панкреатита. Усиление синтеза провоспалительных цитокинов и одновременное повышение содержания СРБ доказывают их несомненную роль в развитии воспалительного процесса в поджелудочной железе у больных с ожирением.

Поступило 06.05.2013 г.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Hillenbrand A., Knippschild U., Weiss M. et al. – BMC Surgery, 2010, v.10, p.6.
2. Fain J.N., Madan A.K., Hiler M.L., Cheema P., Bahouth S.W. – Endocrinology, 2004, №145, pp. 2273-2282.
3. Libby P., Okamoto Y., Rocha V.Z., Folco E. – Circ J., 2010, v. 74, pp. 213-20.
4. Fontana L., Eagon J.C., Trujillo M.E., Scherer P.E., Klein S. – Diabetes, 2007, v. 56, pp.1010-1013.
5. Ross R. - N.Engl.J.Med., 1999, v. 340, pp. 115-126.
6. Kampo A., Tousoulis D., Briasoulis A. and all. – Current Pharmaceutical Design, December 2011, v.17, № 37, pp. 4147-4158 (12)
7. Долгих Т.И., Ширинская Н.И., Гордиенко Н.Г., Соколова Т.Ф. – Цитокины и воспаление, 2003, №4.
8. Християч Т.Н. – Клінічні дослідження, 2010, v. 7, pp. 73-79.
9. Notamisliligil G.S., Arner P., Caro J.F., Atkinson R.L., Spiegelman B.M. – J. Clin. Invest., 1995, v.95, pp.2409-2415.
10. Царегородцева Т.М., Серова Т.И., Ильченко Л.Ю. и др. – Тер. арх., 2004, т. 76, №4, с. 69-72.

Ғ.Қ.Мирочов, С.А.Авезов, М.М.Амиркулова, Н.С.Тухтаева, Н.Алимова, Ш.Н.Шамсиддинов
РОЛИ СИТОКИНҲО ДАР ПАТОГЕНЕЗИ ПАНКРЕАТИТИ МУЗМИНИ
БЕМОРОНИ ДОРОИ СИНДРОМИ МЕТАБОЛИКӢ

*Корхонаи воҳиди давлатии Пажӯҳишгоҳи гастроэнтерологияи
Академияи илмҳои Тибби Вазорати Тандурустиии Ҷумҳурии Тоҷикистон*

Дар мақола механизмҳои пайдошавии панкреатити ба ситокинҳо алоқамандбудаи 25 нафар бемори (8 мард ва 17 зан дар синни аз 32 то 52 сола) фарбеҳии шикам (индекси вазни баданашон (ИВБ) зиёда аз 26 кг/м^2) мавриди омӯзиш қарор гирифтааст. Миқдори миёнаи сафедаи реактиви С (СРС) дар беморони фарбеҳ 5.52 ± 1.24 ташкил намуд, ки дар шахсони солим ин нишондод ба 1.54 ± 0.29 баробар аст. Ҳангоми хуруҷи панкреатити музмин сатҳи СРС баланд гашта, нишондоди миёнаи он нисбат ба гурӯҳи беморони бе панкреатити музмин 5.8 маротиба зиёд гардид. Интерлейкини (ИЛ) 6 ва омили пӯсиши омос (ОПО) ҳам нисбат ба гурӯҳи мувофиқавӣ каме баланд буданд. Миқдори ИЛ – 8 дар беморони панкреатити музмин аз меъёр ҳамагӣ 22% баланд гашта, қариб аз нишондодҳои беморони гурӯҳи яқум фарқ намекарданд. Сатҳи ситокини зиддиилтиҳобӣ – ИЛ – 10 дар зардоби хуни беморони панкреатити музмин бо таври дақиқ ба 57% нисбат ба нишондодҳои гурӯҳи мувофиқавӣ баланд буд. Нишондодҳои ОПО, ИЛ-6, ИЛ-8 ва СРС ба таври мусбӣ бо нишонаҳои клиниқии панкреатити музмин (шиддатнокии аломати дард ва стеаторея), ИВБ ва фаъолнокии амилазаи хун мувофиқат мекарданд. Зиёдшавии синтези ситокинҳои зиддиилтиҳобӣ ва дар як вақт баландшавии СРС нақши бевоситаи онҳоро дар ташаккули ҷараёни илтиҳобии ғадуди зери меъдаи беморони дорои фарбеҳӣ исбот менамояд.

Калимаҳои калидӣ: фарбеҳӣ – панкреатити музмин – ситокинҳо.

G.K.Mirojov, S.A.Avezov, M.M.Amirkulova, N.S.Tuhtaeva, N.Alimova, Sh.N. Shamsiddinov

THE ROLE OF CYTOKINES IN CHRONIC PANCREATITIS WITH OBESITY

SA The Institute of gastroenterology of Academy medical of science of the Republic of Tajikistan

Cytokine-related mechanisms of pancreatitis in 25 patients (8 men and 17 women aged 32-56 years) with abdominal obesity (body mass index over 26 kg/m²) are studied. The average content of C-reactive protein (CRP) in patients with obesity was 5.52 ± 1.24 vs 1.54 ± 0.29 mg / l in healthy. During exacerbation of chronic pancreatitis and CRP significantly, and the median was 5.8 times higher than in patients without chronic pancreatitis. IL-6 and tumor necrosis factor also had higher scores than the comparison group. The content of IL-8 in patients with chronic pancreatitis was increased by only 22% compared with the normal and did not differ from those of the first group of patients level of anti-inflammatory cytokine - IL-10 in serum of patients was significantly increased by 57% relative to that of the group compare. Indicators of TNF, IL-6, IL-8 and CRP were positively correlated with the clinical manifestations of chronic pancreatitis. Increased synthesis of pro-inflammatory cytokines and a simultaneous increase in the content of C-reactive protein proved their undoubted role in the development of inflammation of the pancreas in patients with obesity.

Key words: *chronic pancreatitis – abdominal obesity – cytokines.*