

группе Б с тяжелым и среднетяжелым течением был максимален – $49,3 \pm 0,61$ ед/мл при $45,1 \pm 0,76$ ед/мл в группе А ($p < 0,01$). Таким образом, в динамике воспаления у больных с тяжелым течением ВП наблюдались наиболее высокие значения муцинового антигена.

Учитывая полученные нами данные клинико-рентгенологического и лабораторного обследования больных ВП различной степени тяжести и рекомендации, приведенные в литературе [3], можно представить следующие критерии степеней тяжести заболевания (табл.2).

Однородность исследуемых терапевтических групп, благополучный анамнез больных, их относительно молодой возраст диктуют необходимость объяснения причин различия в клинических проявлениях болезни и

механизмов развития осложнений. Дальнейшим исследованиям предстоит выявить, что является ведущим фактором, приводящим к более тяжелому течению заболевания, – этиология или измененная иммунная реактивность.

Выводы

Наряду с клиническими, рентгенологическими и общепринятыми лабораторными критериями степени тяжести определение количественного показателя С-реактивного протеина и содержания альвеомуцина в сыворотке крови позволяет повысить объективность оценки степени тяжести заболевания и тем самым индивидуализировать тактику проведения терапевтических мероприятий больным ВП.

Сведения об авторах статьи:

Кузовкина Оксана Зульфаровна – аспирант кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3. Тел. 273-92-82, E-mail: kimalish1@yandex.ru

Мавзютова Гузель Анваровна – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3. Тел. 273-92-82

Фазлыева Раиса Мугатасимовна – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3. Тел. 273-92-82

Мухетдинова Гузель Ахметовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3. Тел. 273-92-82

Кудашева Найля Арслангалиевна – заведующая 2 терапевтическим отделением МБУЗ ГКБ №5. Адрес: г. Уфа, Пархоменко, 93. Тел. 272-35-44

ЛИТЕРАТУРА

1. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, С.В. Яковлев [и др.]. – М., 2003. – 53 с.
2. Калинина, Е.П. Диагностика степени тяжести внебольничной пневмонии / Е.П. Калинина // XVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. II Конгресс Евроазиатского респираторного общества: сборник трудов конгресса. – СПб., 2006. – С. 462.
3. Пульмонология. Национальное руководство / Российское респираторное общество, Ассоциация медицинских обществ по качеству / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Гэотар Медиа, 2009. – 960 с.
4. Avdeeva O., Lebedin Y., Avdeev S., Chukanov S., Chuchalin A.G. Serum glycolyl-sialylated glycoprotein antigen 3EG5 as a laboratory marker for interstitial lung disease. *Sarcoidosis* 1997; 14: 37S.
5. Kothe, H. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment / H. Kothe, T. Bauer, R. Marre // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 139-146.

УДК 616.37-002:612.017

© С.К. Мингазова, А.Р. Хасанова, А.Э. Нигматуллина, А.Г. Мусин, Э.Г. Муталова, Л.Н. Мингазетдинова, 2012

С.К. Мингазова, А.Р. Хасанова, А.Э. Нигматуллина, А.Г. Мусин,
Э.Г. Муталова, Л.Н. Мингазетдинова

ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

МБУЗ «Городская клиническая больница №13», г. Уфа

В статье приведены результаты исследования больных хроническим панкреатитом. Изучены сывороточные цитокины (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин- 1β и интерферон- γ), уровень иммуноферментов-хемокинов моноцитов/макрофагов. Результаты исследования показали высокозначимое нарастание провоспалительных цитокинов у больных часто рецидивирующей формой хронического панкреатита, значимое повышение моноцитарно-хемотаксического протеина 1 (MCP-1) как показателя развития воспаления, что, вероятно, отражает непрерывно текущий воспалительный процесс при билиарно-зависимом хроническом панкреатите.

Ключевые слова: цитокины, хемокины, хронический панкреатит

S.K. Mingazova, A.R. Khasanova, A.E. Nigmatullina, A.G. Musin,
E.G. Mutalova, L.N. Mingazetdinova

INDICATORS OF CYTOKINE INFLAMMATION IN CHRONIC PANCREATITIS

The article presents the results of research of chronic pancreatitis patients. Serum cytokines (a necrosis factor of tumour- α , interleukine- 1β and interferon- γ), level of immunoenzymes – chemokines of monocytes/macrophages have been studied. The results of the research showed a highly significant increase of proinflammatory cytokines in patients with recurrent form of chronic pancreatitis, significant increase of a monocyetary-chemotactic protein 1 (MCP-1) as an indicator of inflammation that probably reflects a continuous inflammatory process at biliary dependent chronic pancreatitis.

Key words: cytokines, chemokines, chronic pancreatitis

Хронический панкреатит относится к числу наиболее сложных заболеваний пищеварительной системы в связи с многообразием этиологических факторов, сложностью патогенеза, трудностями диагностики и недостаточной эффективностью лечения [5].

Хронический панкреатит (ХП) составляет 8-9% в структуре заболеваний органов пищеварения, становится частой причиной временной и стойкой нетрудоспособности, достаточно высокой смертности больных молодого и среднего возраста, что определяет социально-экономическое значение данной патологии [1].

У 63% больных ХП возникает при заболеваниях желчевыводящих путей, определенное значение придается патологии двенадцатиперстной кишки, частой причиной служит злоупотребление алкоголем, что приводит к воспалительной инфильтрации паренхимы, дегенеративным и гипоксическим изменениям, нарушению функции поджелудочной железы.

В воспалительном процессе важную роль играют иммунные нарушения, опосредованные провоспалительными цитокинами и хемокинами [4,7].

Наиболее изученный цитокин – фактор некроза опухоли- α (TNF- α), которому присваивается отрицательное влияние на железу. С его действием связывают индукцию фиброза, поражение мембран клеток и усиление процесса апоптоза, разрушение межклеточного коллагенового матрикса [6].

Показана тесная связь между повышением активности провоспалительных цитокинов (TNF- α и И- 1β) в сыворотке крови и тяжестью ХП. Высокая концентрация TNF- α – это независимый неблагоприятный фактор в прогнозе заболевания [5].

Цель работы – исследование содержания и участия некоторых цитокинов и хемокинов в нарушениях функции поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом.

Материал и методы

В исследование включено 96 больных (мужчин – 39, женщин – 57, средний возраст

51,05 $\pm$ 0,85 года) с клиническими проявлениями хронического панкреатита.

В зависимости от характера течения и частоты обострения все больные были разделены на 2 клинические группы: первую группу составили 56 больных (64,6%) с часто рецидивирующим течением билиарно-зависимого панкреатита, вторую – 40 пациентов (35,4%) с редкими рецидивами (преимущественно безболевого форма).

Контрольную группу составили 20 условно здоровых доноров крови (средний возраст 49,25 $\pm$ 0,15 года). В данной группе на момент обследования по анамнестическим и лабораторным данным не имелось острых и хронических аутоиммунных и лимфопролиферативных синдромов. Все обследованные дали письменное согласие на исследование.

Критериями исключения были заболевания желудка, кишечника, печени, эндокринные нарушения, сахарный диабет в стадии декомпенсации, заболевания почек.

Длительность анамнеза ХП со времени появления первых жалоб у обследованных больных составила в среднем 8,2 $\pm$ 1,2 года, длительность обострений в среднем 3,14 $\pm$ 0,23 недели, осложнения наблюдались в виде псевдокисты у 4,5%, псевдотуморозного панкреатита у 1,7%, панкреатической гипертензии у 65,6% от числа больных с осложнениями. Все больные получали стандартную терапию ХП.

Основными жалобами больных были боли в верхней половине живота, диарея, реже запоры, похудание, слабость. По степени тяжести заболевания у 9 больных (9,37%) определена легкая степень, у 49 (51,25%) – средняя степень и у 38 (39,4%) – тяжелая степень заболевания. По данным лабораторного исследования у 61,2% была повышена амилаза крови, амилаза мочи – у 57,8% пациентов, стеаторея установлена у 65% больных, у всех пациентов имелась креаторея.

У больных первой группы был более короткий анамнез, частые и длительные обострения, потеря веса, диарея, более интенсивные боль в животе, чаще отмечались острофазные изменения крови, высокие уров-

ни АлАТ и АсАТ, амилазы, глюкозы, что свидетельствовало о высокой активности воспалительного процесса и нарушения функции поджелудочной железы. Во второй группе течение заболевания было более мягким, при морфологическом исследовании отмечались преимущественно обструкция и кальцифицирующая форма с умеренным воспалением.

Экспрессия цитокиновой системы определялась в сыворотке крови методом ИФА, с использованием системы «ООО Вектор Бест» (г. С.-Петербург). Постановку метода осуществляли согласно рекомендациям фирмы производителя. Результаты иммуноферментного анализа оценивали на планшетном фотометре Multiscan Plus (Labsystems).

Статистическую обработку результатов

проводили с помощью программы Microsoft Office Excel 7.0 и пакета программ «Biostat», при сравнении средних величин использовали параметрические методы анализа. В распределении вариационных рядов цитокинов применяли непараметрические методы анализа.

Результаты и обсуждение

При изучении содержания провоспалительных цитокинов мы отметили повышение экспрессии фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β) и интерферона- γ (IFN- γ). Однако в сравнении с контролем высоко достоверно увеличен уровень цитокинов преимущественно в первой группе больных и составил для TNF- α $81,2 \pm 5,61$ пг/мл (в контроле $7,58 \pm 5,61$ пг/мл), превышая почти в 15 раз нормальные показатели ($p < 0,001$) (рис.1).

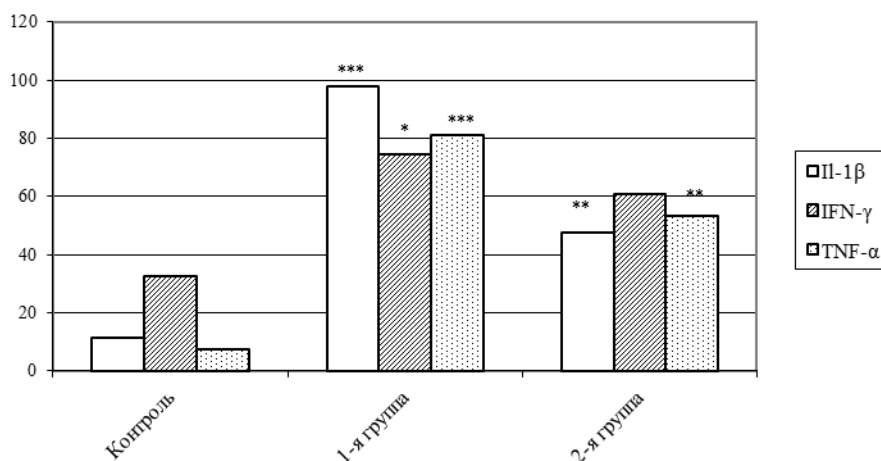


Рис.1. Уровень провоспалительных цитокинов у больных хроническим панкреатитом:
* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – степень достоверности различий с контролем

Также выявлены более высокие показатели ИЛ-1 β и ИФН- γ у больных панкреатитом по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). Максимальное увеличение их содержания отмечено в группе больных с часто рецидивирующим хроническим панкреатитом.

Предполагая, что одним из пусковых механизмов повышенного синтеза провоспалительных цитокинов является обструктивно-билиарный процесс с более высокой активностью течения, мы провели корреляционный анализ между изучаемыми показателями. В группе больных с редко рецидивирующим течением установили положительные связи средней силы между содержанием TNF- α и показателями амилазы крови ($r = 0,33$). Между количеством ИЛ-1 β и величинами болевого синдрома (в баллах) обнаружены положительные связи средней силы ($r = 0,32$). В группе с часто рецидивирующим течением содержание TNF- α прямо коррелировало с показате-

лем АсАТ ($r = 0,48$) и уровнем амилазы ($r = 0,38$). Содержание ИЛ-1 β положительно коррелирует с болевым синдромом ($r = 0,39$) и потерей веса ($r = 0,35$).

Выявленные более высокие показатели TNF- α и ИЛ-1 β у больных с часто рецидивирующей формой ХП определяются глубокими нарушениями цитокинового статуса в процессе воспаления по сравнению с безболевым формой, что согласуется с другими исследованиями [3,4,8].

При изучении содержания в сыворотке крови цитокинов, регулирующих состояние клеток фагоцитарного звена (моноцитов/макрофагов) – моноцитарно-хемотаксического протеина 1 (MCP-1) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) – отмечено высокосignificantное повышение количества MCP-1 в группе больных с часто рецидивирующим ХП (см. таблицу).

Содержание исследуемых хемокинов у больных хроническим панкреатитом

Показатели	Контроль n=15	Группы больных панкреатитом	
		часто рецидивирующий n=38	редко рецидивирующий n=32
MCP-1, пг/мл	[49,79] 33,40; 163,20	[198,10], $p < 0,01$ 148,20; 271,50	[58,57] 43,83; 80,43
G-CSF, пг/мл	[5,20] -10,19; 46,10	[13,37], $p < 0,05$ 12,15; 28,82	[9,29] 3,32; 16,19

Примечание. Результаты выражены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25-75-й перцентили).

В группе с часто рецидивирующей формой ХП содержание уровня MCP-1 высоко достоверно превышает показатели группы контроля ($p < 0,01$), но мало отличается в группе больных с редко рецидивирующей формой ХП ($p > 0,05$).

Наибольшим уровень G-CSF был также в первой группе больных ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, более низкие значения наблюдались во второй группе и были незначимы по отношению к контролю.

Высоко значимое повышение MCP-1 в группе больных с часто рецидивирующей формой ХП вероятно определяется его мощным хемотаксическим фактором моноцитов/макрофагов при инфильтрации, что обозначено положительными связями средней силы с амилазой и морфологическими изменениями на УЗИ ($r = 0,39$ и $r = 0,42$ соответственно). В группе с редко рецидивирующим течением ХП содержание MCP-1 и G-CSF положительно связано только с TNF- α ($r = 0,37$).

Таким образом, одним из факторов, способствующих сохранению патологического уровня TNF- α и IL-1 β в плазме крови, является наличие воспаления поджелудочной же-

лезы. Сочетание болевого синдрома, похудания, повышения амилазы в сыворотке крови с развитием билиарно-зависимого (болевого) панкреатита и негативного воздействия на железу провоспалительных цитокинов способствует прогрессированию заболевания, нарушению функции, где предиктором воспаления становится хемокин MCP-1. Повышение MCP-1 и IL-1 β указывает на дисфункцию иммунной системы с нарушением баланса цитокинового ряда, MCP-1 становится медиатором воспаления, а фактор G-CSF чаще определяет нарушение микроциркуляции.

Выводы

Одним из факторов, способствующих сохранению патологического уровня TNF- α и MCP-1, является воспаление поджелудочной железы. Сочетание воспаления, нарушения внешнесекреторной функции, развития фиброза, негативного действия на железу провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β , хемокинов моноцитов/макрофагов MCP-1 и G-CSF способствует прогрессированию заболевания и хронизации процесса, что необходимо учитывать при лечении.

Сведения об авторах статьи:

Мингазова Светлана Кабировна – аспирант кафедры терапии и клинической фармакологии ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина 3.

Хасанова Анжелика Ренатовна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина 3.

Нигматуллина Альбина Эльдусовна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина 3. E-mail: albanigma@rambler.ru.

Мусин Артур Гумарович – аспирант кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина 3.

Муталова Эльвира Газизовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина 3.

Мингазетдинова Лиля Набиулловна – д.м.н., профессор кафедры терапии ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буклис, Э.Р. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия / Э.Р. Буклис, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, №6. – С. 79-86.
2. Козырева, И.С. Значение предикторов воспаления при внебольничной пневмонии: автореф. дисс. ... канд. мед.наук. – М., – 2010. – 24 с.
3. Лебедев, К.А. Иммунная недостаточность / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. – М.: Мед.книга, 2003. – 233 с.
4. Пальцев, М.А. Межклеточные взаимодействия / М.А. Пальцев, А.Н. Иванов, С.Е. Северин. – М., Медицина, 2003. – 288 с.
5. Маев, И.В. Болезни поджелудочной железы / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый. – М.: Медицина, 2008. – 558 с.
6. Постнов, Л.Б. Особенности метаболизма провоспалительных цитокинов (IL-1 β) и оксидативной активности нейтрофилов при различных формах хронического бронхита / Л.Б. Постнов, О.П. Алексеева, Н.И. Кубышева // Терапевтический архив. – 2004. – № 3. – С. 40-43.
7. Rauchhaus M. Systemically measured cytokines are independently predictive for increased mortality in patients with chronic heart failure / M. Rauchhaus, W. Dohmes, V. Koloczek et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 509-511.
8. Roth M. Is there a regulatory role of immunoglobulins on tissue forming cells relevant in chronic inflammatory lung diseases? // J. Allerg. – 2011. – Vol. 72. – P. 15-17.