

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСТНЕКРОТИЧЕСКИХ ПСЕВДОКИСТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Установлено, что уровень сывороточных и локальных цитокинов (sIgA, ФНО- α , ИЛ-6, С3, С4) может быть использован для определения вероятности инфицирования постнекротических псевдокист поджелудочной железы. Отмечено, что резкое увеличение провоспалительных цитокинов свидетельствует о развитии гнойно-воспалительного осложнения у больных с постнекротическими псевдокистами поджелудочной железы.

Ключевые слова: панкреатит, постнекротические псевдокисты поджелудочной железы, иммунореактивность организма.

Псевдокисты поджелудочной железы являются наиболее частым (50–92 %) осложнением острого панкреатита [1]. В 81 % случаев псевдокисты имеют осложненное течение, летальность при этом достигает 12 %, а при их инфицировании увеличивается до 41 % [2]. Это связано с недостаточно разработанной схемой прогнозирования развития данного осложнения, диагностикой и отсутствием критериев выбора тактики лечения этих больных.

Цель исследования — оценка возможности использования уровня цитокинов в сыворотке крови и содержимом псевдокисты для прогнозирования инфекционных осложнений у больных с постнекротическими псевдокистами поджелудочной железы.

Материал и методы исследования. Клинические исследования выполнены на базе хирургического отделения Больницы скорой медицинской помощи № 1 и Клинического медико-хирургического центра г. Омска. Обследовано и пролечено 35 больных с псевдокистами поджелудочной железы, осложнившимися нагноением (основная группа — I), и 30 пациентов с неосложненным течением псевдокист поджелудочной железы (группа сравнения — II). В обеих группах острый панкреатит был алкогольной этиологии. Пациенты наблюдались в сроки от 1 до 3 месяцев после перенесенного острого деструктивного панкреатита. Обе группы больных были сопоставимы по возрастному-половому составу и частоте сопутствующих заболеваний. Средний возраст больных составил $45,9 \pm 13,3$ года (от 26 до 63 лет). Все пациенты получали стандартную терапию, а по показаниям — другие средства патогенетической и симптоматической терапии.

Стандартное лечение больных включало дезинтоксикационную, инфузионную и антибактериаль-

ную терапию с учетом чувствительности микрофлоры, выделенной из периферической крови и содержимого псевдокист, а также препараты, снижающие секрецию поджелудочной железы, ингибиторы протеиназ, спазмолитики и противовоспалительные средства. Контрольная группа (III) включала 20 практически здоровых лиц (средний возраст $42 \pm 9,6$ лет). Иммунный статус оценивали при помощи стандартизированных методик, изучая показатели клеточного, гуморального и фагоцитарного звена иммунитета.

Количество IgM, IgG, IgA в сыворотке крови и уровень С3-, С4-компонентов комплемента определяли методом турбидиметрии на автоматическом биохимическом анализаторе. Функциональное состояние иммунокомпетентных клеток оценивали по содержанию фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в крови и кисте и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы НПО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург) на планшетном ИФА-анализаторе «Мультискан» (Финляндия). Содержание секреторного иммуноглобулина (sIgA) определяли методом ИФА в содержимом кисты на тест-системе производства НПО «Вектор-Бест» (Новосибирская область).

Выполнено открытое контролируемое когортное проспективное рандомизированное исследование. Критерии включения: наличие жидкостного образования в проекции поджелудочной железы, сочетавшееся с эпизодом острого панкреатита в анамнезе. Критерии исключения: больные с онкопатологией, цистаденомами поджелудочной железы, декомпенсированными хроническими заболеваниями и лица моложе 18 лет.

Таблица 1
Содержание ИЛ-6, ФНО- α и С3-, С4-компонентов комплемента в сыворотке крови у больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа		
	I, n = 35	II, n = 30	III, n = 20
ФНО- α , пкг/мл	200,4 \pm 22,47 #	8,5 \pm 0,47 #*	1,9 \pm 0,09 [^]
ИЛ-6, пкг/мл	0,82 \pm 0,35 #	2,07 \pm 0,11 [^] *	1,58 \pm 0,17 [^]
С3, мг/дл	79,4 \pm 2,00	100,6 \pm 5,71*	89,1 \pm 3,67
С4, мг/дл	47,00 \pm 4,22 #	43,71 \pm 3,43 #	14,65 \pm 0,61

Примечание, здесь и в таблице 2: * — p_{I-II} , p_{I-III} < 0,05; II; # — p_{II-I} , p_{II-III} < 0,05; [^] — p_{II-III} < 0,05.

Таблица 2
Содержание сывороточных IgA, IgM и IgG у больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы ($M \pm \sigma$)

Показатель, г/л	Группа		
	I, n = 35	II, n = 30	III, n = 20
IgA	1,77 \pm 0,04 #	1,99 \pm 0,10 #	0,92 \pm 0,04 [^]
IgM	0,64 \pm 0,02	1,10 \pm 0,05 #* [^]	0,66 \pm 0,05 [^]
IgG	8,43 \pm 0,64	9,69 \pm 0,22 #	7,50 \pm 0,22 [^]

Таблица 3
Уровень sIgA и ФНО- α в содержимом кист ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа	
	I, n = 35	II, n = 30
sIgA, мг/л	0,85 \pm 0,14	0,75 \pm 0,08
ФНО- α , пкг/мл	853 \pm 17,5	301 \pm 9,5*

Примечание. * — p_{I-II} < 0,05.

Результаты и их обсуждение. Содержание ФНО- α в сыворотке крови у практически здоровых лиц колебалось от 1,69 до 6,52 пкг/мл, составляя в среднем 1,9 \pm 0,09 пкг/мл, что соответствует литературным данным [3]. Концентрации ФНО- α и ИЛ-6 у больных с псевдокистами поджелудочной железы были статистически значимо выше, чем в контрольной группе (табл. 1). В сыворотке крови больных с неосложненными постнекротическими псевдокистами поджелудочной железы уровень ФНО- α колебался в пределах 7,4 – 10,3 пкг/мл, составляя в среднем 6,9 \pm 1,09 пкг/мл. При инфекционных осложнениях данный показатель повышался до 200,4 \pm 22,47 пкг/мл.

Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови у практически здоровых людей достигал 1,58 \pm 0,17 пкг/мл (от 0,41 до 3,14). В группе больных с неосложненными постнекротическими кистами поджелудочной железы он возрастал до 2,07 \pm 0,11 пкг/мл (от 1,6 до 2,49), при гнойных осложнениях — до 10,82 \pm 0,35 пкг/мл (от 10,0 до 11,48).

Достоверных различий в содержании С3 у доноров и больных с осложненными и неосложненными псевдокистами поджелудочной железы отмечено не было. Относительно низкий, по сравнению с группой здоровых лиц, уровень С3 в периферической крови у больных с осложненными постнекротическими кистами поджелудочной железы может быть вызван рядом причин: высокой рецепторной активностью специализированных клеток непосредственно в очаге повреждения, интенсивной и продолжительной стимуляцией бактериями, токсинами и др. [4]. Считается, что комплемент весьма чувстви-

телен к повышению температуры и действию протеолитических ферментов поджелудочной железы [5]. Понижение содержания С3 в сыворотке крови у больных с нагноившимися псевдокистами может свидетельствовать о хронической иммунокомплексной патологии, связанной с усилением расхода этого компонента комплемента [6].

У всех пациентов отмечено достоверно значимое увеличение показателей С4 по отношению к группе контроля. Наиболее высокие значения наблюдали у больных с осложненными постнекротическими кистами поджелудочной железы. Данный факт указывает на классический путь активации системы комплемента, инициируемый антителами, что подтверждается повышением уровня IgA, IgM и IgG в сыворотке крови больных с псевдокистами поджелудочной железы (табл. 2).

Вероятно, происходит активация клеточного звена иммунной системы, реализующаяся через продукцию провоспалительных цитокинов, в частности через ФНО- α , достоверно значимое увеличение которого в сыворотке крови отмечено у больных с псевдокистами поджелудочной железы. Высокий уровень ФНО- α в крови больных свидетельствует о высокой активности воспалительного процесса в ткани поджелудочной железы [3].

Известно, что ИЛ-6 усиливает гуморальный иммунитет и подавляет клеточный [6]. Относительно невысокому уровню ИЛ-6 в периферической крови у больных с неосложненными постнекротическими кистами поджелудочной железы может быть вызван высокой рецепторной активностью специализированных клеток непосредственно в очаге повреждения, истощением цитокинопродуцирующей способности клеток-продуцентов, интенсивной и продолжительной стимуляцией бактериями и токсинами цитокинопродуцирующих клеток [4].

Уровень сывороточных иммуноглобулинов А и G у всех больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы оказался выше, чем в группе контроля. Вместе с тем у больных с осложненными псевдокистами наблюдали тенденцию к уменьшению содержания IgM ниже контрольных значений.

Уровень ФНО- α в содержимом кист был в пределах от 272,5 до 1470 пкг/мл, составляя в среднем 301,1 \pm 9,56 пкг/мл при неосложненном течении болезни и 853,0 \pm 17,5 пкг/мл при возникновении осложнений (табл. 3). Уровень sIgA в содержимом кист также имел большие значения в I группе.

Значительный уровень ФНО- α в содержимом кист свидетельствует о выраженном местном воспалительном процессе в ткани поджелудочной железы [3]. Известно, что главным источником ФНО- α являются тканевые макрофаги, которые продуцируют этот цитокин в ответ на прямое раздражение микробными продуктами [7]. В то же время активация макрофагов под влиянием ФНО- α в очаге воспаления сопровождается выработкой активных форм кислорода и усилением процессов липопероксидации, направленных на деструкцию инфицирующих агентов [8]. Известно также, что провоспалительные цитокины обеспечивают рекрутирование в очаг инфекции эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов), стимулируя их фагоцитарную и бактерицидную активность. Следовательно, высокий уровень ФНО- α в содержимом псевдокист способствует элиминации патогена. Однако важно отметить, что защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется тогда, когда они не работают в очаге воспаления [9].

Избыточная и генерализованная продукция провоспалительных цитокинов не свидетельствует о высокой иммунореактивности организма. Наоборот, она может стать причиной развития бактериально-токсического шока [9, 10]. Учитывая данный факт, высокий уровень содержания ФНО- α в сыворотке крови больных с несформировавшимися и нагнаившимися постнекротическими кистами поджелудочной железы следует рассматривать как неблагоприятный прогностический фактор, который своим токсическим воздействием может индуцировать развитие органных дисфункций.

Заключение. Наиболее выраженные изменения в иммунной системе наблюдаются при нагноении псевдокист и проявляются на местном уровне резким повышением продукции ФНО- α и умеренным снижением секреции sIgA. У таких больных отмечается выраженное усиление продукции цитокинов. Наиболее значимые изменения выявлены при изучении уровня ФНО- α в сыворотке крови. Значения ФНО- α у таких больных превышает в 104 раза содержание данного цитокина в группе контроля и в 66 раз уровень при неосложненных постнекротических кистах поджелудочной железы.

Библиографический список

1. Гостищев, В. К. Диагностика и лечение постнекротических кист поджелудочной железы / В. К. Гостищев, А. Н. Афанасьев, А. В. Устименко // Хирургия. — 2006. — № 6. — С. 4–7.
2. Баранов, Е. В. Чрескожное дренирование псевдокист поджелудочной железы под контролем УЗИ / Е. В. Баранов, А. М. Федорчук, С. И. Третьяк // Анналы хирургической гепатологии. — 1999. — Т. 4, № 2. — С. 145.
3. Фаизова, Л. П. Экспрессия провоспалительных, регулирующих и ростовых цитокинов у больных хроническим панкреатитом / Л. П. Фаизова // Российский журнал гепатологии, гастроэнтерологии, колопроктологии. — 2005. — № 3. — С. 66–69.
4. Интерлейкины при хронических заболеваниях органов пищеварения / Т. М. Царегородцева [и др.] // Терапевтический архив. — 2003. — № 2. — С. 7–9.
5. Логинов, А. С. Иммунная система и болезни органов пищеварения / А. С. Логинов, Т. М. Царегородцева, М. М. Зотина. — М.: Медицина, 1986. — 256 с.

6. Долгих, В. Т. Основы иммунопатологии / В. Т. Долгих. — М.: Медицинская книга, 2003. — 225 с.

7. Цитокиновый профиль при синдроме аутоиммунных заболеваний печени на фоне терапии урсодезоксихолиевой кислотой / В. С. Ешану [и др.] // Российский журнал гепатологии, гастроэнтерологии и колопроктологии. — 2006. — № 1. — С. 35–41.

8. Пономарёв, А. Д. Влияние белков теплового шока на продукцию активных форм кислорода нейтрофилами человека / А. Д. Пономарёв, В. Ф. Семенов, А. М. Сапожников // Иммунология. — 2005. — № 2. — С. 72–75.

9. Цитокиноопосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией / А. А. Останин [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 1. — С. 38–44.

10. Черешнев, В. А. Иммунопатофизиологические проблемы и перспективы развития / В. А. Черешнев, В. Г. Юшков // Вестник РАЕН. — 2005. — Т. 5, № 2. — С. 41–44.

ЕРШОВ Антон Валерьевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Омской государственной медицинской академии (ОмГМА).

ДОЛГИХ Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией ОмГМА.

МОРОЗОВ Сергей Валентинович, доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургии Клинического медико-хирургического центра.

РЕЙС Альберт Борисович, врач-хирург Клинического медико-хирургического центра.

ТРОПИНА Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, врач-хирург Клинического медико-хирургического центра.

ОРЛОВ Юрий Петрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ОмГМА.

Адрес для переписки: 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12.

Статья поступила в редакцию 04.04.2013 г.

© А. В. Ершов, Т. И. Долгих, С. В. Морозов, А. Б. Рейс, Ю. П. Орлов

Книжная полка

Котов, С. В. Основы клинической неврологии. Клиническая нейроанатомия, клиническая нейрофизиология, топическая диагностика заболеваний нервной системы: рук. / С. В. Котов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 672 с. — ISBN 978-5-9704-1886-4.

Анатомия и физиология нервной системы — краеугольные камни, на которые опирается наше понимание неврологических заболеваний и соматоневрологических расстройств. Несмотря на многовековую историю изучения этих дисциплин, до настоящего времени не было попыток синтетического объединения знаний по анатомии и физиологии нервной системы с точки зрения клинициста. В руководстве сформулированы наиболее важные положения, которые необходимы для правильного понимания нормальной деятельности нервной системы, ее патологии при различных заболеваниях. Предназначено для последипломного образования врачей различных специальностей: неврологов, нейрохирургов, психиатров, терапевтов, врачей общей практики, семейных врачей, педиатров, офтальмологов, оториноларингологов. Также будет полезно студентам старших курсов медицинских вузов.