

С.Л. Лобанов, Ю.С. Ханина, Л.С. Лобанов, Н.И. Троицкая

## ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ЭКССУДАТА ПРИ ОСТРОМ ДЕСТРУКТИВНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Читинская государственная медицинская академия (Чита)  
Городская клиническая больница № 1 (Чита)

*Изучены результаты 110 лапароскопий у больных с острым деструктивным панкреатитом. В сыворотке крови и перитонеальной жидкости определяли содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α на 1-е, 5-е и 10-е сутки после лапароскопии. Уровень цитокинов у больных с острым панкреатитом значительно выше, чем у здоровых людей. К прогностически негативным признакам следует отнести исходно высокие цифры ФНО-α и их прогрессивное падение к 10-м суткам, а также более высокие показатели ИЛ-1β. Увеличение содержания ИЛ-6 можно расценивать как благоприятный признак.*

**Ключевые слова:** цитокины, острый панкреатит, прогноз

## CYTOKINE TYPE OF PERITONEAL EXUDATE AT THE ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS

S.L. Lobanov, Yu.S. Khanina, L.S. Lobanov, N.I. Troitskaya

Chita State Medical Academy, Chita  
Municipal Clinical Hospital N 1, Chita

*We studied the results of 110 laparoscopies in patients with acute destructive pancreatitis. We determined content of proinflammatory cytokines Il-1β, Il-6, TNF-α on the 1<sup>st</sup>, 5<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> days after the laparoscopy. The level of cytokines in patients with acute pancreatitis is significantly higher than in healthy people. Initially high level of TNF-α and its progressive fall by the 10<sup>th</sup> day as well as higher indices of Il-1β should be referred to the prognostically negative signs. Increase of the content of Il-6 can be considered favorable sign.*

**Key words:** cytokines, acute pancreatitis, prognosis

### ВВЕДЕНИЕ

Вопросы диагностики и своевременного распознавания тяжелых форм острого панкреатита являются актуальными [4, 5, 7]. При лапароскопии в силу анатомической труднодоступности поджелудочной железы диагноз ставится лишь на основании косвенных признаков [1, 2, 3]. Одной из наиболее частых находок является экссудат в брюшной полости. Всестороннее биохимическое исследование отделяемого из брюшной полости является, на наш взгляд, важной составляющей как диагностики, так и прогноза заболевания. В ранее проведенных исследованиях подтверждено значение содержания амилазы в перитонеальной жидкости [3]. Известно, что при повреждении ткани поджелудочной железы происходит синтез различных медиаторов воспаления, которым отводится значительная роль в патогенезе острого панкреатита. В эту группу входит множество активных химических соединений, в том числе и цитокины [6].

В данной работе одной из важных поставленных задач было изучение цитокинового профиля как в периферической крови, так и в перитонеальной жидкости при остром панкреатите.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены результаты лапароскопий у 110 больных с острым деструктивным панкреатитом. По степени изменений в брюшной полости выделены две группы больных: группа А ( $n = 75$ ) с

минимальными изменениями и группа Б ( $n = 35$ ) с более тяжелыми визуальными признаками острого панкреатита. Взятие перитонеальной жидкости из брюшной полости производили непосредственно во время лапароскопии и в последующем через определенные интервалы времени из отделяемого по дренажным трубкам. Одновременно проводили исследование крови взятой из локтевой вены в сыворотке крови и перитонеальной жидкости. Для определения концентрации цитокинов использовали наборы реагентов ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) и ЗАО «Вектор-Бест» (г. Барнаул).

Статистическая обработка полученных данных осуществлена при помощи пакета программы Microsoft Excel 2003 (Microsoft Office 2003 for Windows XP Professional). Различия между двумя средними значениями при нормальном распределении признака и большой выборке оценивали по критерию Стьюдента. При малой выборке сравниваемых совокупностей использовался непараметрический критерий Вилкоксона. Различия сравниваемых показателей считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе мы сравнили показатели содержания цитокинов в периферической крови у больных с острым панкреатитом, взятой непосредственно перед проведением первичной лапароскопии, с аналогичными результатами, полученными при исследовании контрольной группы из 20

здоровых людей, сходных по возрастно-половым показателям (табл. 1, 2).

Как следует из представленных данных, в исследуемой группе отмечено достоверное увеличение содержания цитокинов. Так, увеличение ИЛ-1β наблюдается более чем в 12 раз ( $p < 0,01$ ), ФНО-α — в 7 раз ( $p < 0,01$ ), ИЛ-6 — более чем в 6 раз ( $p < 0,05$ ).

Как следует из представленных данных наиболее высокое содержание ИЛ-1β в первые сутки обнаружено при отечной форме острого панкреатита, которое превышало контрольные показатели более чем в 15 раз, но затем, на 5-е и 10-е сутки с момента первичного исследования, происходит его заметное снижение. Различия статистически значимо ( $p < 0,001$ ).

Вместе с тем при отечной форме не установлено значимых изменений ИЛ-6, который незначительно превышал контрольные показатели. Содержание ФНО-α при данной форме заболевания вначале было лишь немного выше контрольных показателей, однако к 5-м суткам отмечено повышение более чем в два раза, а к 10-м суткам происходило снижение до исходного уровня.

При остром деструктивном панкреатите у больных группы А отмечены исходные высокие цифры ИЛ-1β, которые более чем в 5 раз превышали кон-

трольные показатели, однако в последующем высокий уровень ИЛ-1β сохранялся или даже несколько возрастал. Отмечено увеличение ИЛ-6 в данной группе на 5-е, а затем и на 10-е сутки ( $p < 0,001$ ).

Уровень ФНО-α значительно превышал норму, однако достоверных его колебаний на данных временных отрезках не обнаружено.

При деструктивном панкреатите в группе Б установлено, что содержание ИЛ-1β в первые сутки более чем в 10 раз выше, чем в контрольной группе. К 5-м суткам этот показатель несколько возрастал, а к 10-м отмечено его достоверное снижение почти в 4 раза ( $p < 0,001$ ). Аналогичные изменения происходили с содержанием ИЛ-6 и ФНО-α.

Нами проведено исследование цитокинового статуса в перитонеальном экссудате при остром деструктивном панкреатите. Данные представлены в таблице 3.

Как следует из представленных данных, в группе А наиболее высокое содержание ИЛ-1β в перитонеальной жидкости обнаружено в первые сутки ( $206,6 \pm 17,7$ ). К 5-м суткам этот показатель снижался более чем в два раза, а к 10-м — почти в двенадцать раз по сравнению с исходным ( $p < 0,001$ ). Содержание ИЛ-6, напротив, в первые сутки со-

**Таблица 1**  
Содержание цитокинов в сыворотке крови у больных с острым панкреатитом (пкг/мл)

Цитокины	Здоровые (n = 20)	Острый панкреатит (n = 66)	p
ИЛ1-β	28,4 ± 4,6	358,9 ± 24,7	< 0,01
ИЛ-6	18,3 ± 3,1	121,4 ± 3,6	< 0,05
ФНО-α	11,04 ± 3,8	74,9 ± 7,3	< 0,01

Примечание: p – уровень значимости.

**Таблица 2**  
Динамика содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных с различными формами острого панкреатита (пкг/мл)

Форма заболевания	Цитокины	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
Отечная (n = 20)	ИЛ-1β	503,9 ± 27,1	322,3 ± 31,4 $p_1 < 0,001$	97,6 ± 16,8 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
	ИЛ-6	43,2 ± 3,6	57,4 ± 2,9 $p_1 < 0,01$	41,7 ± 2,3 $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,001$
	ФНО-α	56,7 ± 7,8	119,2 ± 16,4 $p_1 < 0,001$	63,5 ± 8,1 $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,001$
Деструктивная группа А (n = 24)	ИЛ-1β	213,5 ± 19,5	304,8 ± 34,3 $p_1 < 0,05$	296,5 ± 30,7 $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
	ИЛ-6	57,9 ± 11,2	112,2 ± 14,1 $p_1 < 0,001$	174,0 ± 12,0 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
	ФНО-α	137,2 ± 19,2	84,1 ± 18,7 $p_1 < 0,05$	126,8 ± 13,3 $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Деструктивная группа Б (n = 22)	ИЛ-1β	367,4 ± 22,6	453,8 ± 21,3 $p_1 < 0,01$	117,3 ± 16,4 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
	ИЛ-6	35,6 ± 5,1	188,3 ± 18,0 $p_1 < 0,001$	96,1 ± 13,7 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
	ФНО-α	67,1 ± 7,3	199,4 ± 11,7 $p_1 < 0,001$	24,1 ± 4,6 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Таблица 3

Динамика содержания цитокинов в жидкости из брюшной полости у больных с деструктивным панкреатитом

Деструктивный панкреатит	Цитокины	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
Группа А (n = 24)	ИЛ-1β	206,6 ± 17,7	95,1 ± 11,6 p <sub>1</sub> < 0,001	17,3 ± 3,6 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001
	ИЛ - 6	11,8 ± 3,2	59,2 ± 7,4 p <sub>1</sub> < 0,001	39,4 ± 4,4 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,05
	ФНО-α	22,7 ± 3,7	14,4 ± 2,8 P <sub>1</sub> > 0,05	1,8 ± 0,6 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001
Группа Б (n = 22)	ИЛ-1β	411,2 ± 33,9	287,5 ± 22,0 p <sub>1</sub> < 0,001	122,4 ± 16,5 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> > 0,05
	ИЛ - 6	45,4 ± 6,7	66,7 ± 9,2 p <sub>1</sub> > 0,05	77,2 ± 9,7 p <sub>2</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> > 0,05
	ФНО- α	12,6 ± 4,1	19,2 ± 4,5 p <sub>1</sub> > 0,05	10,5 ± 3,4 p <sub>2</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05

ставило 11,8 ± 3,2, а затем несколько возрастало к 5-м суткам и оставалось примерно на одном уровне. Содержание ФНО-α было изначально низким в перитонеальной жидкости и затем прогрессивно снижалось до минимальных показателей.

В группе Б отмечено, что содержание ИЛ-1β в первые сутки было в 2 раза выше, чем в группе А, затем также происходило его снижение, но его уровень сохранялся на более высоких цифрах по сравнению с группой А.

В группе Б не выявлено достоверных изменений содержания ИЛ-6, хотя в целом его уровень был несколько выше, чем в группе А. Также не выявлено колебаний содержания ФНО-α.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, следует отметить значительное повышение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α) при остром панкреатите по сравнению со здоровыми людьми. Прогностическую значимость содержания цитокинов как в крови, так и в перитонеальной жидкости при различных вариантах течения заболевания следует оценивать в динамике. При этом исходно низкий уровень ИЛ-6 в перитонеальной жидкости, а также его резкое снижение к 10-м суткам следует отнести к прогностически неблагоприятным признакам. Вместе с тем увеличение содержания ИЛ-6 в течение указанного времени может расцениваться с позитивной точки зрения. К прогностически негативным признакам следует отнести исходно высокие цифры ФНО-α и их прогрессивное падение к 10-м суткам, а также более высокие показатели ИЛ-1β.

Таким образом, изучение цитокинового профиля в перитонеальной жидкости и сыворотке крови при остром деструктивном панкреатите имеет диагностическую и прогностическую ценность и требует дальнейшего детального изучения.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Багненко С.Ф. Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечения) // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2006. – Т. 11, № 11. – С. 60–67.
2. Лебедев Н.В., Корольков А.Ю. Системы объективных оценок тяжести состояния больных панкреонекрозом // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2006. – № 7. – С. 61–65.
3. Лобанов С.Л., Степанов А.В., Лобанов Л.С. Современные подходы к лечению острого панкреатита. – Чита : ИЦ «Деловое Забайкалье», 2008. – 160 с.
4. Савельев В.С. Диагностическая и лечебная тактика при панкреонекрозе // *Рос. мед. журн.* – 2006. – № 5. – С. 9–14.
5. Савельев В.С., Филимонов В.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. – М. : МИА, 2008. – 264 с.
6. Flint R., Windsor J. Early physiological response to intensive care as a clinically relevant approach to predicting the outcome in severe acute pancreatitis // *Arch. Surg.* – 2004. – Vol. 139. – № 4. – P. 438–443.
7. Takeda K., Takada T., Kawarada Y. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2006. – Vol. 13. – P. 42–47.

**Сведения об авторах**

**Лобанов Сергей Леонидович** – д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой факультетской хирургии ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» (672000, г. Чита, Главпочтамт, а/я 663; тел.: 8 (3022) 41-11-10).

**Ханина Юлия Сергеевна** – к.м.н., ассистент кафедры факультетской хирургии ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» (672000, г. Чита, Главпочтамт, а/я 663; тел.: 8 (914) 130-93-73; e-mail: assistenty@yandex.ru).

**Лобанов Леонид Сергеевич** – заведующий отделением экстренной хирургии МУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы.

**Троицкая Наталья Игоревна** – аспирант кафедры факультетской хирургии ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия».