

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ, ОСЛОЖНЕННОМ СПОНТАННЫМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Винницкая Е. В., Серова Т. И., Царегородцева Т. М.

ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) относится к числу сравнительно часто встречающихся инфекционных осложнений декомпенсированного цирроза печени (ЦП) и означает воспаление висцеральной и париетальной брюшины с последующей контаминацией асцитической жидкости, развивающееся без нарушения целостности внутренних органов [1, 2].

Факторами риска в развитии СБП являются: декомпенсированный ЦП, портальная гипертензия, нарушение микроциркуляции в кишечной стенке, повышение ее проницаемости, избыточный бактериальный рост в просвете кишечника, повышение внутрибрюшного давления, транслокация бактерий из просвета кишечника в регионарные лимфатические узлы, лимфу и кровоток. Важную роль в формировании СБП играет также снижение естественной резистентности, иммунной реактивности организма [1–6].

В последние годы частота развития СБП у больных декомпенсированным ЦП существенно возросла и достигает, по данным разных авторов, 12–21% [2, 3].

Цитокины (ЦК) образуют в организме коммуникационную биологическую систему, формирующую и регулирующую развитие комплексной защитной реакции организма. В настоящее время

накоплен обширный фактический материал, относящийся к содержанию и роли ЦК с различными функциональными свойствами при хронических прогрессирующих заболеваниях печени [4–9]. Данные литературы, касающиеся особенностей цитокинового статуса при СБП, развившегося на фоне декомпенсированного ЦП с отечно-асцитическим синдромом, крайне малочисленны, нуждаются в уточнении, что и определило цель настоящего исследования — изучение особенностей цитокинового статуса, прогностического значения его показателей при СБП у больных декомпенсированным циррозом печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 48 больных с декомпенсированным ЦП, осложненным асцитом. Всем больным проводился диагностический лапароцентез с последующим подсчетом числа нейтрофилов в асцитической жидкости (АЖ) и посевом АЖ на культуральные среды. На основании данных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования СБП был диагностирован у 19 больных (11 мужчин, 8 женщин), в возрасте 30–64 года, средний возраст — 47 ± 12 лет. Контрольную группу составили 15 клинически здоровых лиц.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ СБП У БОЛЬНЫХ ЦП, ОСЛОЖНЕННЫМ АСЦИТОМ

Клинические признаки	n	%
Абдоминальные боли	16	33, 3
Диспепсические явления — рвота, диарея	14	29, 2
Лихорадка	14	29, 2
Лейкоцитоз — палочкоядерный сдвиг влево	13	27, 1
Нарастание энцефалопатии	16	33, 3
ГРС	3	6, 5

Таблица 2

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА НЕЙТРОФИЛОВ
И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СБП**

Группа	Количество больных	Количество нейтрофилов/мм ³		Клинические проявления СБП	
		≥ 250	≤ 250	есть	нет
1-я	18		≤ 250		нет
2-я	11		≤ 250	есть	
3-я	19	≥ 250		есть	

Содержание цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-4, TGF- β) определяли в сыворотке крови (СК) и асцитической жидкости (АЖ) больных иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы *Statistic 5.5 A*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных больных преобладали пациенты с декомпенсированным ЦП алкогольной этиологии (82%) и вирусной этиологии — 18%. Клинические признаки СБП у больных ЦП включали: местные — боль в животе, рвота, диарея и системные проявления инфекции — лихорадка, лейкоцитоз, энцефалопатия, нарастающая печеночная недостаточность, гепаторенальный синдром (табл. 1).

Больные с декомпенсированным ЦП в зависимости от наличия клинической симптоматики СБП и содержания нейтрофилов в асцитической жидкости были разделены на три группы (см. табл. 2).

Первую группу составили 18 (37,5%) больных с декомпенсированным ЦП, наличием отечно-асцитического синдрома, отсутствием клинических признаков СБП и содержанием нейтрофилов в АЖ не более 250 кл/мм³. Повышенная циркуляция ЦК в СК больных этой группы отмечена в 33–52% случаев, содержание в среднем составило 40–98 пг/мл: IL-1 β — 98,2 $\pm$ 12,4 пг/мл (индивидуальные колебания — 52–284 пг/мл); TNF- α — 71,4 $\pm$ 8,6 (52–144) пг/мл; IL-4 — 42,2 $\pm$ 6,8 (34–72) пг/мл, TGF- β — 52,4 $\pm$ 8,4 (46–102) пг/мл, в контроле — 42,0 $\pm$ 6,7 пг/мл. В АЖ концентрация цитокинов была в пределах 36–52 пг/мл: IL-1 β — 44,4 $\pm$ 7,2 (54–82) пг/мл; TNF- α — 36,5 $\pm$ 5,6 (32–53) пг/мл; IL-4 — 42,2 $\pm$ 6,8 (39–51) пг/мл; TGF- β — 52,0 $\pm$ 8,4 (46–84) пг/мл.

Во 2-й группе у 11 (23%) больных с декомпенсированным ЦП, асцитом, клиническими проявлениями СБП и содержанием нейтрофилов в асцитической жидкости менее 250 кл/мм³ повышение уровня ЦК имело место в 66–100% случаев. В СК и АЖ концентрация ЦК соответственно составила: IL-1 β — 614,1 $\pm$ 82,4 и 323,6 $\pm$ 36,9 пг/мл; TNF- α — 62,3

$\pm$ 8,5 и 52,5 $\pm$ 7,5 пг/мл; IL-4 — 724,2 $\pm$ 81,3 и 424,0 $\pm$ 51,4 пг/мл; TGF- β — 506,0 $\pm$ 71,1 и 628 $\pm$ 79,1 пг/мл.

Третья группа включала 19 (39,5%) больных СБП с клиническими (местными и системными) проявлениями перитонита и содержанием более 250 нейтрофилов в 1 мм³ асцитической жидкости. Изменения цитокинового статуса у больных данной группы сопровождалось значительным увеличением содержания ЦК в 67–83% случаев. Так, в СК концентрация IL-1 β повышена в 67% случаев и достигала в среднем 678,6 $\pm$ 92,3 пг/мл, индивидуальные колебания — 162–1240 пг/мл; TNF- α — в 50% — 953,9 $\pm$ 142,4 (84–1686) пг/мл; IL-4 — в 83% — 604,5 $\pm$ 82,3 (86–1744) пг/мл; TGF- β — 534,4 $\pm$ 78,3 (348–986) пг/мл, в контроле — 42,0 $\pm$ 6,8 пг/мл. В АЖ уровень IL-1 β составил 518,4 $\pm$ 84,1 (50–2140) пг/мл; TNF- α — 315,3 $\pm$ 42,1 (44–1068) пг/мл; IL-4 — 406,6 $\pm$ 52,0 (44–1962) пг/мл; TGF- β — 684,2 $\pm$ 88,3 (412–1024) пг/мл. Особенностью цитокинового статуса в этой группе больных является резкое возрастание в сыворотке и асцитической жидкости содержания TNF- α (953,9 $\pm$ 142,1 и 315,3 $\pm$ 42,1 пг/мл), в то время как концентрация несколько снижена ($p > 0,05$) по сравнению с показателями 2-й группы. Распределение количественных показателей по группам представлено в табл. 3.

Анализ полученных результатов позволяет охарактеризовать временную последовательность в изменении содержания ЦК и соотношения между ними в зависимости от стадии заболевания и присоединившегося осложнения в виде СБП. Минимальные изменения в цитокиновом статусе отмечены у больных декомпенсированным ЦП с наличием асцита, содержанием нейтрофилов в асцитической жидкости менее 250 кл/мм³ и отсутствием клинической симптоматики СБП. У этих больных повышенная циркуляция сывороточных цитокинов (в среднем до 98 пг/мл) выявлена в 33–52% случаев. У больных 2-й группы с клиническими признаками СБП на ранних сроках заболевания (с умеренно выраженной симптоматикой СБП и содержанием клеток в АЖ менее 250 кл/мм³) ЦК возрастали как по частоте обнаружения так и по концентрации исследуемых ЦК. Количественное содержа-



Таблица 3

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЦК В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ СБП

Содержание цитокинов (пг/мл)	Группы					
	1		2		3	
IL-1 β	СК	АЖ	СК	АЖ	СК	АЖ
	98,2 $\pm$ 12,4	44,4 $\pm$ 7,2	614,1 $\pm$ 82,4	323,6 $\pm$ 36,9	678,6 $\pm$ 92,3	518,4 $\pm$ 84,1
TNF- α	71,4 $\pm$ 8,6	36,5 $\pm$ 5,6	62,3 $\pm$ 8,5	52,5 $\pm$ 7,5	953,9 $\pm$ 142,1	315,3 $\pm$ 42,1
IL-4	42,2 $\pm$ 6,8	42,1 $\pm$ 6,8	724,2 $\pm$ 81,3	424,0 $\pm$ 51,4	604,5 $\pm$ 82,3	406,6 $\pm$ 52,0
TFG- β	52,4 $\pm$ 8,4	52,0 $\pm$ 8,4	506,0 $\pm$ 71,1	628,0 $\pm$ 79,1	534,4 $\pm$ 78,3	684,2 $\pm$ 88,3

1-я группа — больные без клинических проявлений СБП и низким содержанием нейтрофилов.

2-я группа — с клиническими проявлениями СБП и низким содержанием ПЯЛ.

3-я группа — с клиническими проявлениями СБП и высоким содержанием ПЯЛ.

$p < 0,05$ — достоверное различие между показателями.

СК — сыворотка крови, АЖ — асцитическая жидкость, IL-1 β — интерлейкин-1 β , TNF- α — туморнекротический фактор, IL-4 — интерлейкин-4, TFG- β — трансформирующий фактор роста.

ние преимущественно IL-1 β и IL-4 в СК достигало соответственно 614,1 $\pm$ 82,4 и 724,2 $\pm$ 81,3 пг/мл, и в АЖ — 323,6 $\pm$ 36,9 и 424,0 $\pm$ 51,4 пг/мл. По мере развития СБП на более поздних сроках заболевания максимальных значений достигало увеличение концентрации TNF- α как в СК (с 62,3 $\pm$ 8,5 до 953,9 $\pm$ 142,1 пг/мл), так и в АЖ (с 50,5 $\pm$ 7,5 до 315,3 $\pm$ 42,1 пг/мл). Продолжал нарастать уровень IL-1 β (с 614,1 $\pm$ 82,4 до 678,6 $\pm$ 92,3 пг/мл в СК и с 323,6 $\pm$ 36,9 до 518,4 пг/мл в АЖ). В то же время отмечена тенденция к снижению содержания IL-4: в СК — с 724,2 до 604,5 $\pm$ 82,3 пг/мл, в АЖ — с 424 $\pm$ 51,4 до 406,6 $\pm$ 52,4 пг/мл.

Таким образом, показатели цитокинового статуса при СБП претерпевают существенные изменения. Так, при развитии начальных признаков СБП нарастает концентрация цитокинов, преимущественно IL-1, TNF- α и IL-4, как в СК, так и АЖ, достигая максимальной интенсивности при наличии выраженной клинической симптоматики перитонита и увеличении содержания нейтрофилов в АЖ (выше 250 в 1 мм³). Обращает на себя внимание тот факт, что по мере дальнейшего прогрессирования СБП происходит повышение уровня провоспалительных IL-1 и TNF- α , в то время как концентрация противовоспалительного IL-4 снижается.

Следует подчеркнуть, что значительное превышение уровня провоспалительных ЦК (IL-1, TNF- α) над противовоспалительными (IL-4) в прогностическом отношении неблагоприятно. В терминальном состоянии у больных СБП уровень IL-4 как в СК, так и АЖ снижается до 20 пг/мл и ниже. Следовательно, при развитии СБП на ранних сроках развития патологических процессов прежде всего возрастает содержание IL-1 β и IL-4, в то время как концентрация TNF- α достигает максимальных значений в период развернутой клинической симптоматики и повышения содержания нейтрофилов в АЖ (более 250 в 1 мм³). Обращает на себя внимание тот факт, что концентрация про- и противовоспа-

лительных цитокинов в АЖ соответствует уровню цитокинов в СК. Исключение составляет TFG- β , характеризующий интенсивность фиброза, уровень которого выше в АЖ.

Максимально выраженное повышение концентрации ЦК было отмечено при ЦП алкогольной этиологии, в меньшей степени — при вирусной этиологии. В терминальном периоде снижается содержание определяемых ЦК (особенно IL-4) и в СК, и в АЖ.

Доказано, что ЦК в низких концентрациях регулируют интенсивность местной воспалительной реакции, а более высокие концентрации отражают интенсивность развития системной воспалительной реакции [7, 8]. Резкое повышение содержания сывороточных ЦК может свидетельствовать о развившемся обострении, присоединении сопутствующих заболеваний, в частности СБП.

Анализ полученных данных позволяет заключить, что декомпенсированный ЦП сопровождается выраженным увеличением содержания ЦК как в СК, так и в АЖ, выраженным в различной степени в зависимости от этиологии, стадии заболевания, клинической симптоматики, содержания нейтрофилов в 1 мм³ АЖ. Максимальные показатели концентрации ЦК (в пг/мл) получены при декомпенсированном ЦП алкогольной этиологии с выраженной клиническими проявлениями СБП и содержанием клеток выше 250 в 1 мм³. Снижение уровня IL-4 как в СК, так и в АЖ на фоне стойкого продолжающегося увеличения концентрации провоспалительных ЦК может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе.

Увеличенный синтез ЦК вызывает активацию множества самых разных типов клеток. Это приводит к реализации их широкого взаимодействия на субклеточном, клеточном, органном, системном уровнях и формированию комплексной защитной реакции, направленной на нейтрализацию повреждающих агентов, их разрушение и элиминацию из организма.

Известно, что ЦК обладают широким спектром биологических свойств. В организме ЦК тесно взаимодействуют между собой, образуя универсальную сеть, запускающую и регулиующую каскад воспалительных, иммунных, метаболических процессов, как локальных, так и системных, направленных на нейтрализацию и элиминацию патогенных агентов. Провоспалительные ЦК характеризуются широким диапазоном биологического действия на многочисленные клетки-мишени. IL-1 β при действии патогенных факторов одним из первых включается в ответную реакцию организма, активируя Т- и В-лимфоциты, инициируя синтез TNF- α , простагландинов, оказывая пирогенный эффект. TNF- α — ключевой многофункциональный цитокин системного действия, играет доминирующую роль в развитии местных и общих патологических процессов, стимулирует синтез провоспалительных интерлейкинов, пролиферацию клеток эндотелия, регулирует тонус кровеносных сосудов. TNF- α усиливает окислительный стресс, оказывает мощный цитотоксический эффект, индуцирует некроз опухолевых, инфицированных и других пораженных клеток. Стимулируя цитотоксическую, фагоцитарную активность, утилизацию дефектных клеток, нейтрализуя бактериальные токсины, TNF- α принимает участие в формировании защитных реакций организма. В то же время интенсивный продолжительный синтез данного ЦК способствует расстройству гемодинамики, развитию гипертермии, кахексии, некроза, токсического, септического шока, полиорганной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Conn, H. O. Prevalence of spontaneous bacterial peritonitis/Y. O. Conn, J. Rodes, M. Navasa//Spontaneous bacterial peritonitis: the disease, pathogenesis, and treatment. — New York, NY: Marcel Dekker, Inc., 2000. — P. 75–85.
2. Rimola, A. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document/A. Rimola, G. Garcia-Tsao, M. Navasa et al.//J. Hepatol. — 2000. — Vol. 32. — P. 142–153.
3. Osterberg, J. Microbial translocation and inflammatory response in patients with acute peritonitis/J. Osterberg, M. Ljungdahl, M. Lundholm et al.//Scand. J. Gastroenterology. — 2004. — Vol. 39. — P. 657–664.
4. Navasa, M. Tumor necrosis factor and interleukin in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality/M. Navasa, A. Follo, X. Filella et al.//Hepatology. — 1998. — Vol. 27. — P. 1227–1232.

Противовоспалительный цитокин IL-4 ингибирует воспаление, угнетает синтез провоспалительных ЦК, образование высокоактивных метаболитов кислорода, азота. Кроме того, IL-4 стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтез иммуноглобулинов, антител, гуморальный иммунный ответ.

ЦК регулируют как местные, так и системные воспалительные процессы. С одной стороны, провоспалительные цитокины усиливают явления альтерации, деструкции, стимулируют синтез острофазных белков, окислительный стресс. С другой — раннее развитие адекватных воспалительных процессов способствует ограничению очага поражения, повышению барьерных функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спонтанный бактериальный перитонит у больных с декомпенсированным циррозом печени сопровождается значительным изменением цитокинового статуса, а именно повышением в сыворотке крови и асцитической жидкости концентрации цитокинов с различными функциональными свойствами, отражающим тяжесть клинического течения заболевания, интенсивность инфекционных, воспалительных процессов.



5. Kiyici, M. Lymphocyte subsets and cytokines in ascitic fluid of decompensated cirrhotic patients with and without spontaneous ascites infection/M. Kiyici, S. G. Nak, F. Budak et al.//J. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 21, № 6. — P. 963–969.
6. Kim, J. K. Changes in serum and ascitic monocyte chemo tactic protein-1 (MCP-1) and IL-10 levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis/J. K. Kim, C. Y., Chon J. H. Kim et al.//J. Interferon Cytokine Res. — 2007. — Vol. 27, № 3. — P. 227–230.
7. Царегородцева, Т. М. Цитокины в гастроэнтерологии/Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова. — М.: Анахарсис, 2003. — 96 с.
8. Хаитов, Р. М. Иммунология/Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатъева, И. Г. Сидорович. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
9. Ройт, А. Иммунология/А., Ройт Дж. Бростофф, Д. Мейл. — М.: Мир, 2000. — С. 169–175.