

Б.С. Данзанов¹, Д.Д. Цырендоржиев², В.Е. Хитрихеев¹, М.И. Бальхаев^{1,3}

ЦИТОКИНЫ КАК МАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО И КОМПЕНСАТОРНОГО ПРОЦЕССОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ОСТРОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА

¹ ГОУ ВПО Бурятский государственный университет (Улан-Удэ)² ГУ НЦ клинической и экспериментальной медицины СО РАМН (Новосибирск)³ Бурятский филиал НЦРВХ СО РАМН (Улан-Удэ)

У 38 больных острым калькулезным холециститом (ОКХ) с разными формами воспаления, определяли содержание про- (ИЛ-1 β и ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов в сыворотке крови до операции. Результаты исследования показали, что у больных с разными формами ОКХ определяется высокий уровень, как про-, так и противовоспалительных цитокинов, которые свидетельствуют, с одной стороны, об активности воспаления, а с другой — об усилении компенсаторных процессов.

Ключевые слова: холецистит, холецистэктомия, воспаление, репарация, цитокин

CYTOKINES AS MARKERS OF INFLAMMATORY AND COMPENSATIVE PROCESSES AT VARIOUS FORMS OF ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS

B.S. Danzanov¹, D.D. Tsirendorzhiev², V.E. Khitrikheyev¹, M.I. Balkhayev^{1,3}¹ Buryat State University (Ulan-Ude)² Scientific Center of Clinical and Experimental Medicine SB RAMS (Novosibirsk)³ Buryat Branch of SCRRS SB RAMS (Ulan-Ude)

In 38 patients with acute calculous cholecystitis with various forms of inflammation we defined content of pro- (IL-1 β , TNF- α) and anti-inflammatory (IL-4) cytokines in blood serum before operation. The results has shown that patients with various forms of acute calculous cholecystitis had higher level of pro- as well as anti-inflammatory cytokines, which testify on the one hand to activity of inflammation, and on the other hand — to strengthening of compensation processes.

Key words: cholecystitis, cholecystectomy, inflammation, reparation, cytokine

ВВЕДЕНИЕ

В структуре острой хирургической патологии органов брюшной полости острый холецистит занимает третье после острого панкреатита и острого аппендицита [5]. Несмотря на определенный прогресс в лечении гнойных заболеваний, частота послеоперационных осложнений воспалительного характера остается по-прежнему достаточно высокой. Это обусловлено несовершенством наших представлений о механизмах развития компенсаторно-приспособительных реакций организма при экстремальных состояниях, возникновение которых характерно для любых хирургических вмешательств [1]. Общеизвестно, что любое хирургическое вмешательство, в зависимости от его объема и состояния гомеостатических систем организма больного, влияет на иммунную систему, вплоть до развития вторичного иммунодефицита, следствием которого является развитие гнойно-воспалительных и септических осложнений, нередко приводящих к летальному исходу [4, 6].

Активность воспалительного процесса — один из показателей, наиболее часто используемых при диагностике множества заболеваний. Диагностические подходы к его оценке разнообразны, но имеется общая тенденция к разработке и усовершенствованию методов, которые должны обеспечивать высокий уровень чувствительности и

специфичности. Одним из таких методов является изучение цитокинового профиля в динамике развития патологии с воспалительным компонентом [3]. Для деструктивного острого холецистита были характерны избыточные количества провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-10) с пиком концентрации на 1–2 сутки после операции, что приводит к запуску системной воспалительной реакции («цитокиновой бури») и развитию полиорганной несостоятельности и гнойно-септических осложнений. Были также выявлены корреляционные связи исследованных цитокинов с основными маркерами эндотоксикоза [2].

Данное воспалительное заболевание широко распространено и имеет множество клинических вариантов, поэтому необходима разработка объективных критериев активности воспаления и репаративных процессов при остром холецистите.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В нашем исследовании представлен анализ результатов оценки про- и противовоспалительных цитокинов в зависимости от формы холецистита. Цитокины определяли у 38 больных холециститом, из них у 11 пациентов была катаральная или обтурационная форма болезни, у 9 — флегмонозная, у 8 — гангренозная, у 5 — водянка желчного пузыря и у 5 — эмпиема желчного пузыря.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Мы провели исследование уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α , и противовоспалительного – ИЛ-4, в сыворотке крови пациентов с диагнозом «острый калькулезный холецистит» перед операцией холецистэктомия. Так, средняя величина уровня ФНО- α в сыворотке крови лиц контрольной группы составила $45,8 \pm 1,7$ пкг/мл. При всех формах холецистита уровень ФНО- α был более высоким, чем у здоровых людей (контроль) ($p < 0,001$). Наибольший уровень ФНО- α выявлен у пациентов с катаральным холециститом ($128,8 \pm 4,6$ пкг/мл), что было достоверно выше, чем при всех других формах заболевания ($p < 0,05$). В сыворотке крови больных с флегмонозной формой холецистита уровень ФНО- α был достоверно низким при катаральной, но выше, чем при остальных вариантах заболевания, и в среднем составил $110,4 \pm 2,1$ пкг/мл. Уровень данного цитокина у больных гангренозной формой холецистита и при эмпиеме желчного пузыря (ЖП) был примерно равным и соответственно составил $99,3 \pm 1,9$ и $95,7 \pm 3,8$ пкг/мл. Наименьший уровень ФНО-

был зафиксирован у больных с водянкой ЖП ($85,5 \pm 3,6$ пкг/мл) (рис. 1).

При анализе результатов определения другого провоспалительного цитокина ИЛ-1 β выявлено примерно одинаковая динамика изменений с содержанием ФНО- α с незначительными отличиями между различными формами холецистита. Так, при всех формах холецистита уровень ИЛ-1 β (рис. 2) был достоверно выше, чем в контроле ($38,2 \pm 1,4$ пкг/мл). При этом наибольшее содержание ИЛ-1 β выявлено в сыворотке крови больных с эмпиемой желчного пузыря ($120,6 \pm 9,3$ пкг/мл), а наименьшее – у пациентов с флегмонозной формой холецистита ($105,2 \pm 5,8$ пкг/мл). У больных с водянкой желчного пузыря, катаральной и гангренозной формами холецистита уровень ИЛ-1 β был примерно одинаковым и соответственно составил $112,4 \pm 9,8$ пкг/мл, $112,9 \pm 5,7$ пкг/мл и $117,5 \pm 5,1$ пкг/мл.

Что касается противовоспалительного цитокина ИЛ-4 (рис. 3), то при всех формах холецистита выявлен рост данного медиатора. Эти изменения были наиболее заметными при эмпиеме и водянке желчного пузыря. Так, при катаральной, флегмонозной и гангренозной форме холецистита средние

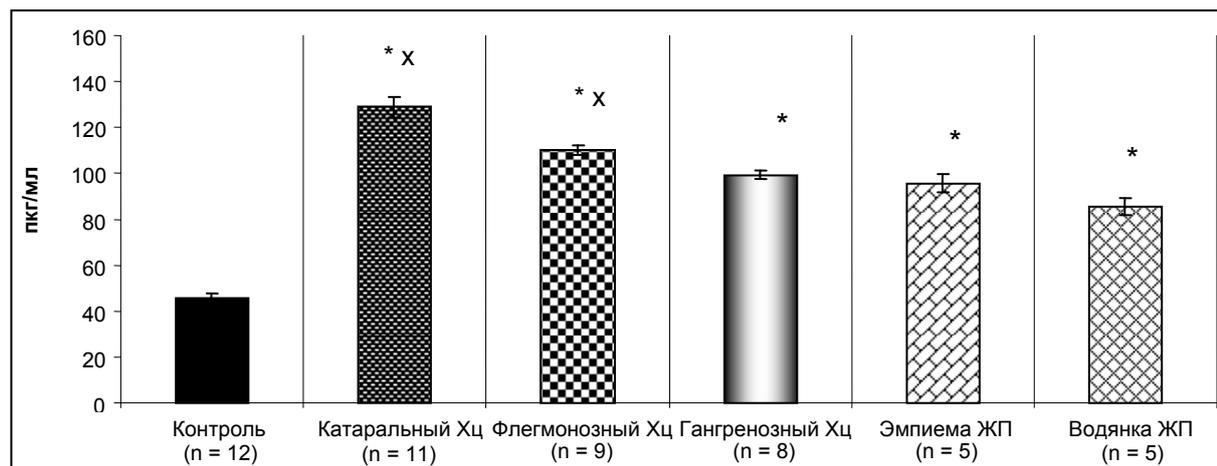


Рис. 1. Содержание провоспалительного цитокина ФНО- α в сыворотке крови больных с разными формами холецистита. * – $p < 0,001$ по сравнению с контролем; x – $p < 0,05$ по сравнению с остальными формами холецистита.

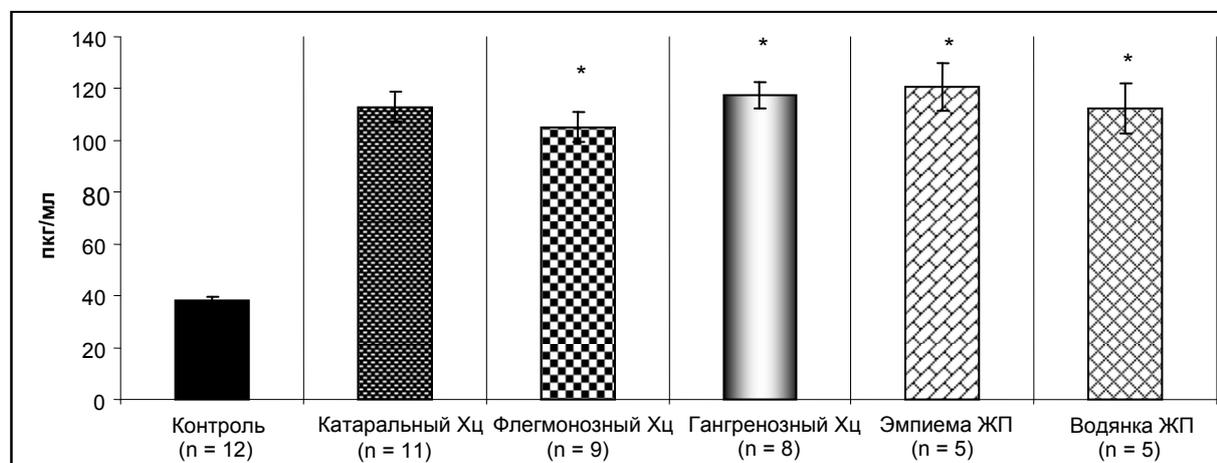


Рис. 2. Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в сыворотке крови больных с разными формами холецистита. * – $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

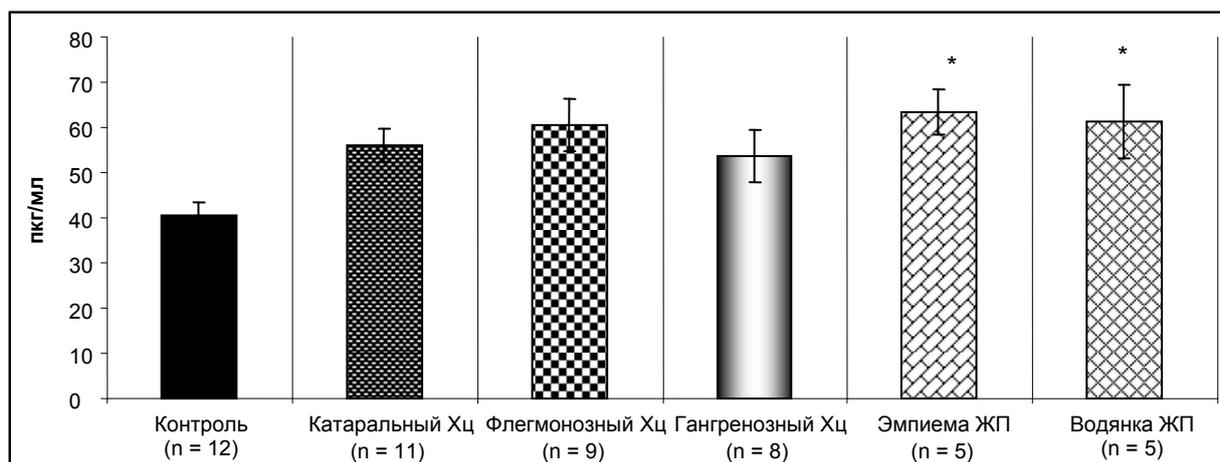


Рис. 3. Содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в сыворотке крови больных с разными формами холецистита. * – $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

Таблица 1
Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с разными формами холецистита ($M \pm m$)

Формы холецистита	n	ФНО- α /ИЛ-4	ИЛ-1 β /ИЛ-4
Контроль	12	1,20 \pm 0,10	1,00 \pm 0,08
Катаральная	11	2,39 \pm 0,19*	2,12 \pm 0,21*
Флегмонозная	9	1,97 \pm 0,19*	1,91 \pm 0,25*
Гангренозная	8	1,99 \pm 0,19*	2,45 \pm 0,38*
Эмпиема ЖП	5	1,56 \pm 0,16	1,92 \pm 0,12*
Водянка ЖП	5	1,50 \pm 0,21	2,06 \pm 0,48

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

величины содержания соответственно составили $56,1 \pm 3,7$, $60,5 \pm 5,8$ и $53,6 \pm 5,8$ пкг/мл, что было при всех случаях достоверно выше, чем в контроле. В то же время при водянке и эмпиеме ЖП средние величины содержания ИЛ-4 соответственно составили $63,4 \pm 4,9$ и $61,3 \pm 8,2$ пкг/мл.

При оценке индексов соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, у больных с разными формами холецистита выявлено преобладание провоспалительных медиаторов при катаральной, флегмонозной и гангренозной форме заболевания, а также при эмпиеме желчного пузыря (табл. 1).

Характер изменения индексов соотношения ФНО- α /ИЛ-4 и ИЛ-1 β /ИЛ-4 у больных с разными формами холецистита был примерно одинаковым. Однако максимальная величина индекса соотношения ФНО- α /ИЛ-4 выявлена у больных с катаральной формой холецистита, а ИЛ-1 β /ИЛ-4 – при гангренозной форме заболевания. В то же время у больных эмпиемой и водянкой желчного пузыря индекс соотношения ФНО- α /ИЛ-4 достоверно не отличался от контрольных цифр, а ИЛ-1 β /ИЛ-4 – только у пациентов с водянкой желчного пузыря, хотя у них в среднем были высокие цифры, но за счет широкого разброса данных даже при небольшой выборке статистических различий по отношению контрольных цифр не было выявлено ($p < 0,05$).

При всех формах холецистита уровень ФНО- α был достоверно высоким, чем у здоровых людей (контроль) ($p < 0,001$). Наибольший уровень ФНО- α выявлен у пациентов с катаральным холециститом, что было достоверно выше, чем при всех других формах заболевания ($p < 0,05$). В сыворотке крови больных с флегмонозной формой холецистита уровень ФНО- α был достоверно низким от катаральной, но выше, чем при остальных вариантах заболевания. Уровень данного цитокина у больных гангренозной формой холецистита и при эмпиеме желчного пузыря (ЖП) был примерно равным. Наименьший уровень ФНО- α был зафиксирован у больных с водянкой ЖП ($85,5 \pm 3,6$ пкг/мл). Так, при всех формах холецистита уровень ИЛ-1 β был достоверно выше, чем в контроле. При этом наибольшее содержание ИЛ-1 β выявлено в сыворотке крови больных с эмпиемой ЖП, а наименьшее – у пациентов с флегмонозной формой холецистита. У больных с водянкой ЖП, катаральной и гангренозной формами холецистита уровень ИЛ-1 β был примерно одинаковым.

ВЫВОДЫ

Таким образом, у больных острым холециститом выявлен высокий уровень как про-, так и противовоспалительных цитокинов, которые свидетельствуют, с одной стороны, об активности воспаления, а с

другой — об усилении компенсаторных процессов, направленных на репаративные процессы. А по индексам соотношения про- и противовоспалительных цитокинов при катаральной, флегмонозной и гангренозной формах холецистита отмечается, что активность воспалительного процесса выше, чем при эмпиеме и водянке желчного пузыря. Повидимому, такие изменения связаны с хронизацией воспалительного процесса. Другими словами, это свидетельствует об активации цитокиновой регуляции при остром холецистите, а значит, и об информативности исследования уровня цитокинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев, Е.Г. Хирургия тяжелых гнойных процессов / Е.Г. Григорьев, А.С. Коган. Новосибирск : Наука, 2000. — 313 с.
2. Значение лабораторных маркеров эндотоксикоза и цитокинового профиля в диагностике и эффективности лечения осложненных форм

острого холецистита / А.А. Жидовинов [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2006. — Т. 5, № 3. — С. 27 — 33.

3. Интерлейкины в оценке воспаления у больных острым калькулезным холециститом / Б.Ю. Гумилевский [и др.] // Тр. между. конгр. «Иммунитет и болезни: от теории к терапии». — М., 2005. — С. 68 — 69.

4. Соловьев Г.М. Иммунокоррекция, профилактика и лечение гнойно-септических заболеваний / Г.М. Соловьев, И.В. Петрова, С.В. Ковалев. — М., 1987. — 176 с.

5. Сравнительная оценка различных методов в лечении больных острым калькулезным холециститом, осложненным холедохолитиазом / В.П. Башилов [и др.] // Хирургия. — 2005. — № 4. — С. 40 — 45.

6. Immunnodpression after major surgery in normal patients / M.S. Slade [et al.] // Surgery. — 1975. — Vol. 78. — P. 363 — 372.

Сведения об авторах:

Данзанов Бимба Содбоевич — к.м.н., доцент, врач-хирург. 670020, г. Улан-Удэ, ул. Гагарина 64 «а», кв. 69. E-mail: danzanovbs@gmail.com

Хитрихеев Владимир Евгеньевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии медицинского факультета БГУ. Тел. 8 (3012) 44-82-55

Бальхаев Михаил Илларионович — к.м.н., ст. преподаватель медицинского факультета БГУ; тел. 8 (3012) 55-62-74