

## ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Власов А.П.<sup>1</sup>, Радайкина О.Г.<sup>1</sup>, Власов П.А.<sup>1</sup>, Шевалаев Г.А.<sup>3</sup>, Болотских В.А.<sup>2</sup>, Мелешкин А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия (430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68), e-mail: vap.61@yandex.ru

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия (394000, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10), e-mail: sapc@vsma.ac.ru

<sup>3</sup>ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия (432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42), e-mail: contact@ulsu.ru

Обзор литературы посвящен изменению уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8), фактора некроза опухоли и противовоспалительных медиаторов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13), растворимые рецепторы к фактору некроза опухоли при остром панкреатите и остром гнойном перитоните. Известно, что цитокины первоначально регулируют развитие местных защитных реакций путем формирования типичной воспалительной реакции с ее классическими местными проявлениями и реализующей механизмы естественной противомикробной резистентности. Показано, что общим звеном в патогенезе острого панкреатита и острого гнойного перитонита является дисбаланс системы провоспалительных цитокинов и противовоспалительных медиаторов. Общим проявлением обоих заболеваний является повышение ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ . В то время изменение уровней ИЛ-2 и ИЛ-4 является разнонаправленным: при разлитом гнойном перитоните наблюдается снижение уровней ИЛ-2 и ИЛ-4, при остром панкреатите – повышение ИЛ-2 и ИЛ-4. Изучение цитокинового профиля у больных острым гнойным перитонитом и острым панкреатитом имеет диагностическую и прогностическую ценность.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, острый панкреатит, острый перитонит.

## CITOKINE TYPE OF PATIENTS WITH SEVERE SURGICAL PATHOLOGY

Vlasov A.P.<sup>1</sup>, Radaykina O.G.<sup>1</sup>, Vlasov P.A.<sup>1</sup>, Shevalaev G.A.<sup>3</sup>, Bolotskih V.A.<sup>2</sup>, Meleshkin A.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mordvinian State University, Saransk, Russia (430005, Saransk, street Bolshhevistskaya, 68), e-mail: vap.61@yandex.ru

<sup>2</sup>Medical University «Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko», Voronezh, Russia (394000, Voronezh, street Student, 10)

<sup>3</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia (432017, Ulyanovsk, Lev Tolstoy Str., 42)

Review of the literature is devoted to change the level of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, tumor necrosis factor and anti-inflammatory mediators (IL-4, IL-10, IL-13, soluble receptors for tumor necrosis factor acute pancreatitis and acute purulent peritonitis. It is known that cytokines are initially govern the development of local defense responses by forming a typical inflammatory response with its classical local manifestations and implementing mechanisms for natural antimicrobial resistance. It is shown that a common link in the pathogenesis of acute pancreatitis and acute peritonitis is an imbalance of the system proinflammatory cytokines and anti-inflammatory mediators. A common manifestation of both diseases is increasing IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ . While the change in levels of IL-2 and IL-4 is different directions: the diffuse purulent peritonitis decrease levels IL-2 and IL-4, in acute pancreatitis - an increase of IL-2 and IL-4. The study of the cytokine profile in patients with acute purulent peritonitis and acute pancreatitis have diagnostic and prognostic value.

Keywords: proinflammatory cytokines, acute pancreatitis, acute peritonitis.

В настоящее время не вызывает сомнения роль иммунитета в развитии повреждения тканей, возникновении осложнений и участия в процессах репаративной регенерации [9, 10]. Не исключением является и тяжелая хирургическая патология – острый панкреатит (ОП) и распространенный гнойный перитонит (РГП), течение и исходы которых напрямую зависят от исходной иммунной реактивности организма [10].

Проблема эффективного лечения распространенного гнойного перитонита остается актуальной и в начале XXI века. Только в России ежегодно оперируют более 300000 больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. В 15-25 % течение urgentных хирургических заболеваний осложняется перитонитом. Развитие теоретической и практической хирургии не привело к радикальному решению проблемы лечения РГП. Летальность при распространенном перитоните, по данным разных авторов, колеблется от 10 до 60 %, а при госпитальном перитоните может достигать 90% [4, 5, 8, 21, 29].

Такой широкий диапазон разброса показателей летальности при перитоните можно объяснить, с одной стороны, неодинаковыми методологическими подходами к анализу клинического и секционного материала, с другой – применением различных по эффективности методов лечения перитонита.

Возбудителями абдоминальных хирургических инфекций является условно-патогенная грамположительная и/или грамотрицательная микрофлора. Бактериальные патогены выступают в роли триггеров активации иммунокомпетентных клеток и запуска сложного каскада цитокиновых взаимодействий, лежащих в основе развития противоинфекционной защиты. Нормальное функционирование иммунной системы обеспечивается физиологическим балансом продукции и акцепции цитокинов клеткам, образующим т.н. цитокиновую сеть, регулирующую интенсивность воспалительной реакции и иммунный ответ [7,13,14].

Цитокины первоначально регулируют развитие местных защитных реакций путем формирования типичной воспалительной реакции с ее классическими местными проявлениями и реализующей механизмы естественной противомикробной резистентности. В случае недостаточности или несостоятельности местных защитных реакций возрастает синтез провоспалительных цитокинов с поступлением их в системный кровоток. Появление цитокинов в крови обеспечивает на уровне организма связь между органами и системами в организации и регуляции единого защитного механизма и восстановления гомеостаза. В случае превышения физиологических концентраций провоспалительных цитокинов в крови развивающееся генерализованное внутрисосудистое воспаление, связанное с повреждением цитокинами эндотелиоцитов, обуславливает генез системной воспалительной реакции с возможным развитием полиорганной недостаточности и инфекционно-токсического шока [17, 18, 19, 24].

Распространенный гнойный перитонит сопровождается выбросом провоспалительных цитокинов, свободных радикалов, снижением эффективности энергопродуцирующих

реакций, тяжелыми микроциркуляторными нарушениями. В совокупности эти процессы способствуют формированию синдрома системного воспалительного ответа, который определяет тяжесть экстраабдоминальных осложнений и полиорганной недостаточности [3, 6, 11, 27, 29].

Защитная функция синдрома системной воспалительной реакции трансформируется в патологическую при выбросе в кровоток большого количества провоспалительных медиаторов (интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли (ФНО) и др.) и острофазовых белков, способных активировать макрофаги, тромбоциты, выброс из эндотелия молекул адгезии и продукцию гормона роста. Развивающаяся острофазовая реакция контролируется эндогенными антагонистами, такими как ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, растворимые рецепторы к ФНО и другие, получивших название противовоспалительных медиаторов. За счет поддержания баланса между про- и противовоспалительными медиаторами создаются предпосылки для уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза. Однако при выраженном воспалении некоторые цитокины: ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 могут проникать в системную циркуляцию, накапливаться там в количествах, достаточных для реализации повреждающих эффектов. В случае неспособности регулирующих систем к поддержанию гомеостаза деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, запуску синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, формированию отдаленных очагов системного воспаления, развитию моно- и полиорганной дисфункции [1, 2, 24, 26, 28].

Проведенные исследования показали [23], что у больных с разлитым гнойным перитонитом резко увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Так, в 3,1 раза повышается содержание ИЛ-1 и в 3,2 раза – ИЛ-1, в то же время концентрация ИЛ-8 увеличивается в 62,9 раза и в 21,9 раза содержание ФНО.

ИЛ-2 направленно влияет на рост, дифференцирование и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток, клеток Лангерганца. От его наличия зависит развитие цитолитической активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. ИЛ-2 вызывает образование лимфокинактивированных киллеров и активирует опухольинфильтрирующие клетки [21].

В исследованиях Б.И. Слонецкого и соавт. [21] показано, что протекание острого разлитого перитонита в послеоперационном периоде сопровождается на первые сутки снижением в сыворотке крови концентрации ИЛ-2 до  $8,43 \pm 0,76$  пкг/мл и ИЛ-4 до  $21,62 \pm 0,58$  пкг/мл при повышении концентрации ИЛ-6 до  $6,79 \pm 0,92$  пкг/мл. На 7 сутки у пациентов

анализ результатов исследования цитокинового профиля выявил последовательное возрастание ИЛ-2 и ИЛ-6 при снижении ИЛ-4. То есть, протекание острого разлитого перитонита у больных сопровождается существенными изменениями концентрации ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-6 на фоне взаимопротивоположных процессов в цитокиновом профиле на протяжении первых 7 суток послеоперационного периода.

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 [25].

Изучены результаты 110 лапароскопий у больных острым деструктивным панкреатитом. В сыворотке крови и перитонеальной жидкости определяли содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  на 1-е, 5-е и 10-е сутки после лапароскопии. Уровень цитокинов у больных острым панкреатитом значительно выше, чем у здоровых людей. К прогностически негативным признакам следует отнести исходно высокие цифры ФНО- $\alpha$  и их прогрессивное падение к 10-м суткам, а также более высокие показатели ИЛ-1 $\beta$ . Увеличение содержания ИЛ-6 можно расценивать как благоприятный признак [15].

При остром билиарном панкреатите, в большей степени при небилиарном, *in vitro* обнаружено повышение спонтанной и стимулированной способности перитонеальных макрофагов к продукции провоспалительных (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, ИЛ-2, интерферона  $\alpha$  (ИФ) $\alpha$ , ИФ $\gamma$ , рецепторного антагониста ИЛ-1 (ИЛ-1 Ra) [12].

В исследованиях А.И. Макарова [16] было выявлено, что у больных ОП имеются значительные изменения цитокинового профиля, связанные, прежде всего, с увеличением сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов. Более высокие значения ИЛ-6 ассоциируются с системной воспалительной реакцией, имеющей максимальную манифестацию при ОП в случаях развития интраабдоминального инфекционно-воспалительного процесса, то есть абдоминального сепсиса. Повышение уровня ФНО-d при отечной и деструктивной формах ОП сопровождается увеличением его растворимого рецептора в системном кровотоке, что отражает развитие механизма, препятствующего и/или сдерживающего системную воспалительную реакцию. При благоприятном исходе заболевания независимо от его формы наблюдается последовательное снижение сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов. В отличие от ИЛ-10, растворимый рецептор ФНО-d активно реагирует на осложненный вариант интраабдоминального воспаления, что выражается в увеличении его концентрации.

Таким образом, общим звеном в патогенезе острого панкреатита и острого гнойного перитонита является дисбаланс системы провоспалительных цитокинов и противовоспалительных медиаторов. Общим проявлением обоих заболеваний является повышение ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ . В то время изменение уровней ИЛ-2 и ИЛ-4 было разнонаправленным: при РПП наблюдается снижение уровней ИЛ-2 и ИЛ-4, при ОП – повышение ИЛ-2 и ИЛ-4. Безусловно, изучение цитокинового профиля у больных острым гнойным перитонитом и острым панкреатитом имеет диагностическую и прогностическую ценность и требует дальнейшего детального изучения.

*Опубликовано при финансовой поддержке министерства образования и науки рф в рамках мк-31.06.2014.7.*

### Список литературы

1. Алиев С.А., Султанов Г.А., Эфендиев М.А. Некоторые аспекты патогенеза гипоксии и нефармакологические методы ее коррекции при гнойном перитоните // Вестник интенсивной терапии. – 2003. – №2. – С. 20-27.
2. Баркаган З.С., Шойхет Я.Н., Бобоходжаев М.М. Связь эффективности лечения воспалительно-деструктивных заболеваний с деблокадой микроциркуляции в пораженных органах // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2000. – №2. – С.47-51.
3. Бебуришвили А.Г., Пугачева Л.Л., Козлов М.П. Иммунные нарушения и их коррекция при остром панкреатите и гнойном перитоните // Хирургия. – 1992. – №7-8. – С.114-118.
4. Белокуров Ю.Н., Рыбачков В.В. Эндогенная интоксикация при острых хирургических заболеваниях. – Ярославль: ДИА-пресс, 2000. – 284 с.
5. Васильев И.Т. Механизм развития эндотоксикоза при острых гнойных заболеваниях органов брюшной полости // Хирургия. - 1995. - №2 - С.54-58.
6. Гаин Ю.М., Леонович С.И., Завада Н.В. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции. – Минск: Юнипресс, 2001. – 255 с.
7. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 4. – С. 9-21.
8. Ерюхин И.А Хирургический сепсис (дискуссионные аспекты проблемы) / И.А.Ерюхин, С.А.Шляпников // Хирургия. – 2000. – №3. – С.44-46.
9. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология: учебник для вузов // «ГЭОТАР-Медиа», 2008. – 432 с.
10. Иммунометаболические эффекты регуляторов энергетического обмена при нарушении гомеостаза / под ред. Л.Г. Прокопенко. – Курск, 2006. – 329 с.

11. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета // Иммунология. – 1995. – №3. – С. 30-44.
12. Лазаренко В.А., Локтионов А.Л., Азарова Ю.Э., Суняйкина О.А., Конопля А.И. Коррекция лонгидазной цитокинсинтетической активности перитонеальных макрофагов при остром панкреатите различной этиологии // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – №4. – С. 80-82.
13. Левит Д.А. Попытка клинического анализа / Д.А. Левит, И.Н. Лейдерман // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 2. – С. 9-14.
14. Левит Д.А., Лейдерман И.Н. Иммунологические аспекты абдоминальной хирургической инфекции, неосложненной и осложненной сепсисом // Инфекции в хирургии. – 2007. – № 1. – С. 33-37.
15. Лобанов С.Л., Ханина Ю.С., Лобанов Л.С. Цитокиновый профиль перитонеального экссудата при остром деструктивном панкреатите // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – №5(75). – С. 86-88.
16. Макаров А.И. Цитокиновый профиль у больных при различных формах острого панкреатита // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т XV, №4. – С. 50-51.
17. Останин А.А., Леплин О.Ю., Тихонова М.А. Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 38.
18. Останин А.А., Леплин О.Ю., Шевела Е.Я., Черных Е.Р., Коненков В.И. Оценка цитокинового профиля у больных с тяжелым сепсисом методом проточной флюориметрии (Bio-Рlex-анализа) // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 20-27.
19. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма/ А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 916.
20. Симбирцев А.С. Роль цитокинов в регуляции физиологических функций иммунной системы // Физиология и патология иммунной системы. – 2004. – № 10. – С. 3-10.
21. Слонецкий Б.И., Максименко М.В., Лобанов С.М., Керашвили С.Г. Эффективность использования биолойкина в комплексном лечении больных с острым разлитым перитонитом // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – №2. – С. 49-52.
22. Федоров В.Д., Гостищев В.К., Ермолов А.С., Богницкая Т.Н. Современные представления о классификации перитонита и системах оценки тяжести больных // Хирургия. – 2000. – №4. – С. 58-62.

23. Цыбиков М.Н., Борщевский Б.С., Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н. Действие иммунофана на уровень провоспалительных цитокинов и показатели системной воспалительной реакции у больных острым гнойным перитонитом // *Анналы хирургии*. – 2012. – № 3. – С. 30-33.
24. Bone R.C. Sepsis, SIRS and CARS // *Crit. Care Med.* - 1996. - V.24. - P.1125-1129.
25. Cogos C.A., Drosou E., Bassaris H.P., Skoutelis A. Pro versus anti inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options // *J. Infect. Dis.* - 2000. - V.181, №1. - P.176-180.
26. 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. – N4. – P.438- 443.
27. Opal S.M., DePalo V.A. Anti-inflammatory cytokines // *Chest.* - 2000. - V.117, №4 - P.1162-1172.
28. Slifka M.K., Whitton J.L. Clinical implications of dysregulated cytokine production // *J. Mol. Med.* - 2000. - V.78, №2. - P.74-80.
29. Van der Poll T., Van Deventer S.J.H. Bacterial sepsis and septic shock. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis // *Infect. Dis. Clin. N. Am.* - 1999. - V.13, №2. - P.413-426.

**Рецензенты:**

Смолькина А.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Рубцов О.Ю., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск.