

УДК 612.017:577

## ПРОФИЛЬ ИММУНОФЕРМЕНТОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Мингазова С.К.

*Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: s\_mingazova@mail.ru*

Цель – изучить цитокиновую регуляцию по уровню моноцитарно-макрофагальных факторов крови при хроническом панкреатите. Обследованы пациенты хроническим панкреатитом ( $n = 78$ ) и здоровые лица ( $n = 20$ ) группы сравнения. Использованы общеклинические методы обследования и определение уровня цитокинов методом иммуноферментного анализа. У больных часто рецидивирующим панкреатитом высоко значимо возрастают провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ), уровни моноцитарно-хемотаксического фактора (MCP-1) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) как проявление воспаления с его персистенцией. При часто рецидивирующем течении хронического панкреатита высокий уровень MCH-1 и G-CSF характеризовались наличием корреляции с экзогенными нарушениями, болевым синдромом. Выявленные нарушения цитокинового статуса с нарастанием моноцитарно-макрофагальных факторов свидетельствуют о наличии иммунного воспаления, определяет большую степень персистенции воспаления у больных часто рецидивирующим хроническим панкреатитом и становятся маркерами ранней диагностики патологии поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, моноцитарно-макрофагальные факторы MCP-1 и G-CSF

## PROFILE OF IMMUNOENZYMES OF AN INFLAMMATION AT PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS.

Mingazova S.K.

*Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: s\_mingazova@mail.ru*

Aim: To study a cytokines regulation on level monocytes/macrophages blood factors at chronic pancreatitis. Material and methods. Patients by chronic pancreatitis ( $n = 78$ ) and healthy faces ( $n = 20$ ) of group of comparison are surveyed. All clinical methods of inspection and definition of level of cytokines by a method of an enzyme immunoassay are used. At patients with often relapsing pancreatitis pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ ), levels of monocyte chemotactic a factor (MCP-1) and a granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) as inflammation manifestation with its persistence highly significantly increase. At often relapsing course of chronic pancreatitis a high level of MCP-1 and G-CSF were characterized by correlation existence with exogenous violations, a pain syndrome. Identified violations cytokine status with the increase of monocytes/macrophages factors indicates the presence of immune inflammation, define a greater degree of persistence of inflammation in patients with chronic pancreatitis often recurrent and become markers of early diagnosis of pancreatic pathology.

**Keywords:** chronic pancreatitis, monocytes/macrophages MCP-1 and G-CSF factors

Хронический панкреатит относится к числу наиболее сложных заболеваний пищеварительной системы, что объясняется многообразием этиологических факторов, сложностью патогенеза, трудностями диагностики и недостаточной эффективностью лечения [2].

Хронический панкреатит (ХП) характеризуется персистирующим хроническим воспалением с преобладанием в инфильтратах мононуклеарных клеток, развитием участков фиброза и прогрессирующими признаками экзо- и эндокринной недостаточности [1].

В настоящее время широко изучается роль медиаторов воспаления в повреждении поджелудочной железы, выделена роль нарушений иммунного и цитокинового статуса при заболеваниях внутренних органов. В связи с этим определение факторов моноцитарно-макрофагального воздействия, обладающих мощными хемотаксическими и активирующими свойствами, позволит уточнить течение и прогноз ХП.

**Целью настоящего исследования** явилось изучение цитокиновой регуляции

по уровню моноцитарно-макрофагальных факторов крови (MCP-1 и G-CSF) при хроническом панкреатите.

### Материалы и методы исследования

В исследование было включено 78 больных хроническим панкреатитом, проходивших лечение в гастроэнтерологическом отделении РКБ. Пациенты не имели других заболеваний пищеварения, почечных и значимых сопутствующих заболеваний, а также сахарного диабета. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от частоты обострения. Группу сравнения составили 20 практически здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу. Все пациенты подписывали информированное согласие на обследование. Больные, соответствующие критериям отбора, имели заболевание в период обострения.

Помимо стандартного клинического обследования с оценкой клинических симптомов определяли уровни глюкозы, амилазы крови и мочи, проводился анализ кала на стеаторею и креаторею.

Содержание в крови основных провоспалительных цитокинов (интерлейкины 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), уровни иммуноферментов, регулирующих функциональное состояние клеток фагоцитарного звена иммунитета (MCP-1) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора

с локальным ответом на действие инфекции (G-CSF) в сыворотке крови у больных ХП определялось методом ИФА с использованием коммерческих тест-наборов (производство «Вектор Бест» Новосибирская область). Количественное определение проводилось на анализаторе ACCECS 2 (Beckman-Coulter), где применяли трехфазный иммуоферментный метод с использованием тест-систем Гамма-Интерферон-ИФА-Бест.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием аналитического пакета STATISTICA 7.0 и программы Medcals Statistica 10. 2. 00. Для проверки нормального распределения изучаемых признаков применяли тест Колмогорова-Смирнова. При сравнении исследуемых групп по количественным признакам, отличающимся от нормального, использовался ранговый анализ вариаций по Крускалу-Уоллису, парное сравнение групп проводилось с использованием непарметри-

ческого теста для проверки достоверности различий изучаемых признаков –U-тест Манна-Уитни с поправкой Банферони. Для выявления корреляционных взаимосвязей использовался метод ранговых корреляций Спирмена (Реброва О.Ю., 2002).

### Результаты исследования и их обсуждение

Среди включенных в исследование пациентов ХП 44 пациента отнесены к часто рецидивирующей форме ХП и 34 пациента к редко рецидивирующей форме ХП. Группы были сопоставимы по основным клинико-морфологическим показателям.

Исследования цитокинов IL-1β и TNF-α превышали данные сравнения (табл. 1).

Таблица 1

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных хроническим панкреатитом

Формы заболевания	IL-1β, пг/мл	TNF-α, пг/мл	IFN-γ, пг/мл
Часто рецидивирующая форма n = 44	**• 97,6 ± 5,3	**• 81,2 ± 5,61	* 74,76 ± 4,90
Редко рецидивирующая форма n = 34	** 47,6 ± 4,06	** 53,5 ± 4,34	* 61,0 ± 5,62
Группа сравнения n = 20	11,6 ± 4,5	7,58 ± 3,53	32,5 ± 5,31

Примечания: статистическая значимость различий с данными группы сравнения: \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; • – между группами p < 0,05.

Уровень IL-1β был в 8 раз выше у больных 1 группы, показатель был высоко значим по отношению к группе сравнения и составил 97,6 ± 5,3 пг/мл (в группе сравнения 11,6 ± 4,5 пг/мл, p < 0,001), во 2 группе он также был значим (47,6 ± 4,06 пг/мл, p < 0,01), также высоко значимо увеличивалась экспрессия TNF-α (81,2 ± 5,61 и 53,5 ± 4,34 пг/мл соответственно, p < 0,01). Значимо увеличивалось содержание IFN-γ в сыворотке крови по сравнению с группой сравнения (74,76 ± 4,90 и 61,0 ± 5,62 пг/мл соответственно, p < 0,05). Однако отмечены значимые различия в данных провоспалительных цитокинов между группами. Так, уровень IL-1β в 1 группе был в 2 раза выше данных 2 группы (97,6 ± 5,3 и 47,6 ± 4,06 пг/мл, p < 0,05), а экспрессия TNF-α в 1 группе на 52,8% выше 2 группы (p < 0,05).

Высокие показатели провоспалительных цитокинов у больных с часто рецидивирующим ХП определяли высокую активность заболевания и, вероятно, определяли персистирующее течение. Это подтверждалось наличием прямой корреляционной связи IL-1β с болевым синдромом (r = 0,56; p = 0,002), уровнем АСТ (r = 0,42; p = 0,036).

У больных с редко рецидивирующим ХП в период обострения также наблюдалось повышение провоспалительных цитокинов, что определяло их как маркеры воспаления в период обострения.

В дальнейшем было изучено содержание в крови состояние клеток фагоцитарного звена (MCP-1), определяющего моноцитарно-макрофагальные нарушения. Установлен достаточно большой разброс показателей в группе больных ХП от 52,56 до 487,0 пг/мл, где верхний квартиль – Q<sub>1</sub> составил 148,20 пг/мл, а нижний квартиль (Q<sub>3</sub>) – 271,50 п/мл. При сопоставлении результатов активации MCP-1 в группе больных ХП отмечено значимое увеличение уровня фермента в обеих группах (рис. 1).

Наибольшие показатели содержания MCP-1 отмечались в 1-й группе больных ХП (218,43 ± 16,87 пг/мл) по сравнению с группой сравнения (143,82 ± 48,09 пг/мл, p = 0,002). У больных 2-й группы наблюдались низкие показатели MCP-1 и были близки к сравниваемым величинам, но оказались значимо пониженными с 1-й группой часто рецидивирующим ХП (p = 0,036). Следовательно, в 1-й группе больных отмечено значимое повышение уровня MCP-1 – одного из мощных хемотаксических

и активирующих факторов моноцитов/макрофагов характеризует реакцию иммунного ответа на инфекционное и аутоиммунное воспаление, что согласуется с данными других

исследований. Различия в группах обследования уровня MCP-1 позволяют предполагать наличие аутоиммунного воспаления у больных с часто рецидивирующим течением.

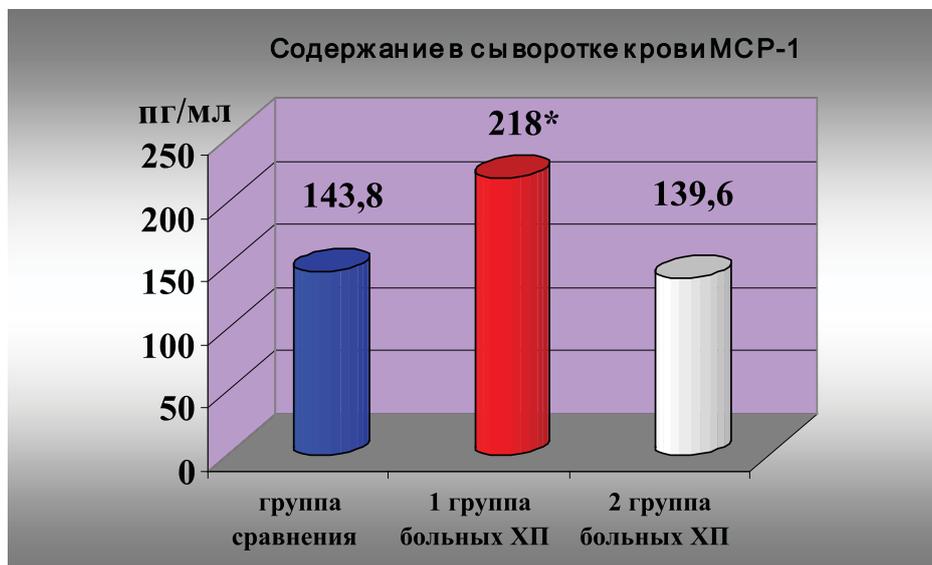


Рис. 1. Содержание MCP-1 в сыворотке крови у больных хроническим панкреатитом в зависимости от формы заболевания.

Примечание. Различия с группой сравнения статистически значимы\* –  $p < 0,05$

При обследовании гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) было получено повышение его уровня в сыворотке крови у больных 1-й груп-

пы ХП до  $24,54 \pm 2,97$  пг/мл (в группе сравнения –  $7,13 \pm 3,48$  пг/мл,  $p = 0,02$ ), во 2-й группе данные были незначимы (рис. 2).

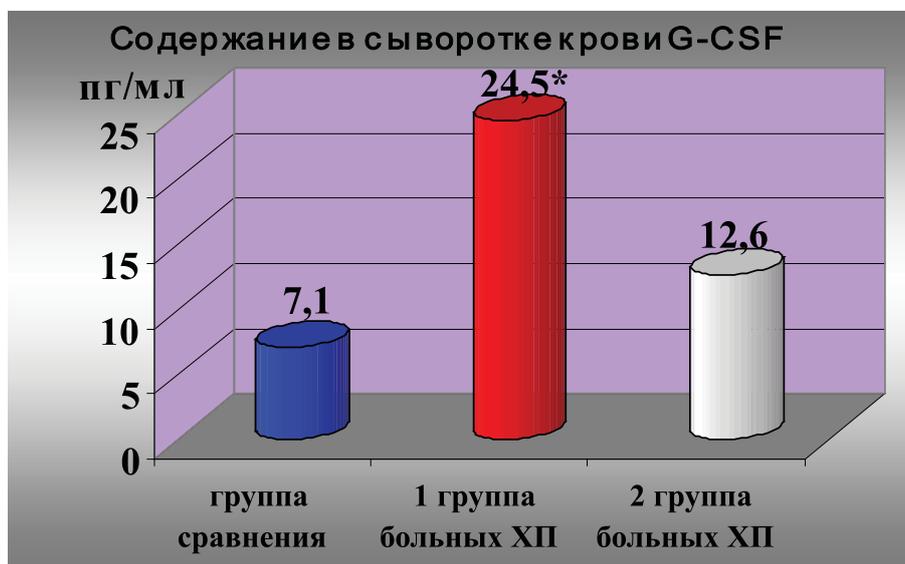


Рис. 2. Содержание G-CSF в сыворотке крови у больных хроническим панкреатитом.

Примечание. Значимость различий с группой сравнения \* –  $p < 0,05$

Значимое нарастание G-CSF у больных часто рецидивирующим ХП в 3 раза по отношению группы сравнения и в 2 раза – со 2-й группой ХП, вероятно, направлено на

усиление иммунного воспаления, что подтверждается сильными корреляционными связями G-CSF с амилазой крови ( $r = 0,59$ ;  $p = 0,032$ ) и IL-1 $\beta$  ( $r = 0,63$ ;  $p = 0,01$ ).

Итак, высокий уровень G-CSF коррелировал с изменениями экскреторной функции ХП, провоспалительным цитокином IL-1 $\beta$ , что позволяет рассматривать данный фактор как возможный акселератор персистенции реакции воспаления, определяет его иммуно-регулирующее действие воспалительного процесса, а во 2-й группе снижение MCP-1, возможно, связано с понижением реакции нейтрофилов, развития ишемии и фиброза. Пониженный уровень MCP-1, слабая связь с основными показателями воспаления: TNF ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,64$ ) позволяют рассматривать его как возможный триггер запуска воспаления и его прогрессирования.

### Заключение

Установленные нами нарушения цитокинового звена иммунитета, соответствующие степени воспаления и его персистенции в железе, свидетельствуют о прямой связи фактора воспаления MCP-1 и G-CSF с течением хронического панкреатита. Общность участия воспалительных факторов в прогрессировании заболевания характеризуется нарастанием показателей, свидетельствующих о наличии воспаления – IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ .

При часто рецидивирующем течении ХП высокий уровень MCP-1 и G-CSF характеризовались наличием корреляции с экзогенными нарушениями, болевым синдромом. Исследования иммуноферментов моноцитарно-макрофагальных факторов имеет определенное значение в ранней диагностике проявления ХП.

Значимое увеличение уровня моноцитарно-макрофагального фактора MCP-1 как фактора иммунного воспаления и увеличение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) как маркера воспаления определяет большую степень персистенции воспаления у больных часто рецидивирующим хроническим панкреатитом.

### Список литературы

1. Буеверов А.О. Медиаторы воспаления и поражение поджелудочной железы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – М., 1999. – № 4. – С. 15–18.
2. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: ООО «Лебедь», 2000. – 416 с.

3. Губергриц Н.Б., Нехода Л.А., Линева К.Ю. и др. Биохимическая диагностика хронического рецидивирующего панкреатита // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 8. – С. 3–10.

4. Жуков Н.А., Жукова Е.Н., Афанасьева С.Н. Клинические формы хронического рецидивирующего панкреатита и их патогенетические особенности // Акт. проблемы терапии на рубеже веков: сб. научн. тр. – Омск, 2001. – С. 54–58.

5. Ивашкин В.Т. Современные проблемы клинической панкреатологии // Вестник РАМН. – 1993. – № 4. – С. 29–34.

6. Кучерявый Ю.А. Значение цитокиновой сети в развитии типовых патологических процессов и нарушения обмена цитокинов при заболеваниях поджелудочной железы // Актуальные вопросы клинической транспортной медицины. – 2003. – Т 11. – С. 398–414.

7. Маев И.В., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит: Учебное пособие. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 80 с.

8. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Казюлин А.В., Пирогова А.И. Интерлейкины в патогенезе острого и хронического воспаления поджелудочной железы // Актуальные вопросы клинической транспортной медицины. – 2003. – Т. 9. – С. 168–183.

### References

1. Bueverov A.O. Mediatorov vospaleniya i porazhenie podzheludochnoj zhelezy // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. M., 1999. no. 4. pp. 15–18.
2. Gubergric N.B., Hristich T.N. Klinicheskaja pankreatologija / Doneck OOO «Lebed» 2000. 416 p.
3. Gubergric N.B., Nehoda L.A., Linevskaja K.Ju. i dr. Biohimicheskaja diagnostika hronicheskogo recidivirujushhego pankreatita //Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 1999. no. 8. pp. 3–10.
4. Zhukov N.A., Zhukova E.N., Afanaseva S.N. Klinicheskie formy hronicheskogo recidivirujushhego pankreatita i ih patogeneticheskie osobennosti //Akt. problemy terapii na rubezhe vekov: Sb.nauchn.tr. Omsk,2001. pp. 54–58.
5. Ivashkin V.T. Sovremennye problemy klinicheskoy pankreatologii // Vestnik RAMN,- 1993. no. 4. pp. 29–34.
6. Kucherjavij Ju.A. Znachenie citokinovoj seti v razvittii tipovyh patologicheskikh processov i narusheniya obmena citokinov pri zabolovanijah podzheludochnoj zhelezy // Aktual'nye voprosy klinicheskoy transportnoj mediciny. 2003. T 11 pp. 398–414.
7. Maev I.V., Kazjulin A.N., Dicheva D.T., Kucherjavij Ju.A. Hronicheskij pankreatit: Uchebnoe posobie. M.: VUNMC MZ RF, 2003. 80 p.
8. Maev I.V., Kucherjavij Ju.A., Kazjulin A.V., Pirogova A.I. Interlejkiny v patogeneze ostrogo i hronicheskogo vospaleniya podzheludochnoj zhelezy // Aktual'nye voprosy klinicheskoy transportnoj mediciny. 2003. T.9. pp. 168–183.

### Рецензенты:

Мингазетдинова Л.Н., д.м.н., профессор, кафедра терапии и клинической фармакологии ИПО БГМУ, г. Уфа;

Фаизова Л.П., д.м.н., профессор, кафедра терапии и общеврачебной практики с курсом гериатрии ИПО БГМУ, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 26.03.2014.