



## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

**И.П. ПАРФЕНОВ**  
**В.А. БЕЛОУСОВ**  
**А.Л. ЯРОШ**  
**А.А. КАРПАЧЕВ**  
**А.В. СОЛОШЕНКО**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: parfenovbokb@mail.ru*

В работе изложены современные (в т.ч. молекулярные) представления о патогенезе острого панкреатита. Особая роль при этом отведена медиаторам воспаления – про- и противовоспалительным цитокинам. Показан их определяющий вклад в развитии синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности – ключевых звеньев патогенеза острого панкреатита.

Ключевые слова: острый панкреатит, цитокины, цитокиновый «каскад», синдром системного воспалительного ответа, синдром компенсаторного противовоспалительного ответа, синдром полиорганной недостаточности.

Острый панкреатит (ОП) сегодня, несмотря на достигнутые за последние годы успехи в диагностике и лечении, является одной из основных проблем абдоминальной хирургии, актуальной социальной и экономической проблемой. В последнее время во всем мире заболеваемость ОП имеет неуклонную тенденцию к росту, достигая от 20 до 80 случаев на 100 000 человек в год [11, 13, 14]. В развитых странах официальные цифры заболеваемости населения острым панкреатитом варьируют в достаточно широких пределах: от 2 до 80 человек на 100 тыс. населения, что обусловлено демографическими и этническими особенностями страны, а так же уровнем экономического и социального развития регионов [18, 23].

Общая летальность при остром панкреатите составляет от 2,9 до 20%, и имеет слабую тенденцию к снижению [4, 5, 11]. Летальность при панкреонекрозе, несмотря на разработку и внедрение новых методов лечения, остаётся стабильно высокой и достигает при тяжёлых осложнённых формах 85% [13, 14, 18].

Существующие многочисленные теории этиопатогенеза острого панкреатита на протяжении более 100 лет не претерпели существенных изменений [6-8, 10-16, 18, 23]. Сам факт существования множества теорий, подвергнутых в той или иной степени критике, говорит о неоднозначности суждений и определенной сложности в установлении причин острого панкреатита.

Данные современных публикаций указывают на то, что, наряду с многообразием причин возникновения, патогенетические механизмы развития острого панкреатита протекают однотипно, в три фазы [1, 11, 13]:

- 1) повреждение тканей активированными панкреатическими ферментами;
- 2) экссудация с развитием асептического парапанкреатита, которая предопределяет выраженность синдрома эндогенной интоксикации, полиорганной недостаточности (ПОН), иммунодефицита и риск развития инфицированного панкреонекроза;
- 3) собственно, воспалительная реакция.

По современным представлениям, трипсин - это первичный активатор каскада тяжелых патобиохимических реакций, а выраженность патологических реакций объясняется действием интегральной совокупности всех ферментных систем поджелудочной железы (трипсина, химо tripsина, липазы, фосфолипазы А, эластазы, карбокси-пептидазы, коллагеназы и др.) [14].

Активированные ферменты поджелудочной железы выступают в качестве первичных факторов агрессии, оказывая, при этом, как местное, так и системное действие. Фосфолипаза А разрушает мембраны клеток, липаза гидролизует внутриклеточные триглицериды до жирных кислот, которые соединяясь с кальцием, образуют элементы структуры жирового некроза в поджелудочной железе, клетчатке забрюшинного пространства и брюшине. Трипсин и химо tripsин осуществляет протеолиз белков тканей, эластаза разрушает стенку сосудов и межтканевые соединительно-тканевые структуры, что приводит к развитию геморрагического некроза. Формирующиеся очаги некробио-

за, некроза с перифокальной демаркационной зоной воспаления в поджелудочной железе (ПЖ), забрюшинной клетчатке первично асептичны [9, 11, 13, 14].

Важным звеном патогенеза ОП является активация трипсином калликреин-кининовой системы с образованием вторичных факторов агрессии - брадикинина, гистамина, серотонина. Именно активация кининов сопровождается увеличением сосудистой проницаемости, нарушением микроциркуляции, формированием отека в зоне ПЖ и забрюшинном пространстве, повышенной экссудацией в брюшную полость [21, 22].

К факторам агрессии третьего порядка, участвующими в патогенезе местной и системной воспалительной реакции, нарушения микроциркуляции и системной гемодинамики, миокардиальной и дыхательной недостаточности, относятся различные медиаторы воспаления (цитокины). Они определяют способность острого панкреатита быстро прогрессировать от лёгкой формы к тяжёлой, угрожающей жизни, развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), что в значительной степени определяет тяжесть ОП [1, 6, 11, 20].

Цитокины - это низкомолекулярные (масса 16—25 кДа) белковые медиаторы, синтезируемые различными клетками организма. В физиологическом состоянии их секреция ничтожно мала, и предназначена для взаимодействия между продуцирующими их клетками и другими медиаторами воспаления. Цитокиновая система включает в себя пять обширных классов, объединенных по доминирующему действию на другие клетки [6, 8, 10, 15, 16]:

- 1) интерлейкины;
- 2) фактор некроза опухоли (ФНО);
- 3) факторы роста и дифференцировки лимфоцитов;
- 4) факторы, стимулирующие рост колоний макрофагов и гранулоцитов;
- 5) факторы, вызывающие рост мезенхимальных клеток.

Деление на группы весьма условно, поскольку для всех цитокинов характерно так называемое плеiotропное действие. Они действуют более чем на одну клетку-мишень, и стимулируют у различных «мишеней» различные процессы (рост, дифференцировку, экспрессию определённых мембранных антигенов) [1, 15, 16]. Спектры биологических активностей цитокинов в значительной степени перекрываются: один и тот же процесс может стимулироваться в клетке более чем одним цитокином. Совокупность цитокинов иммунной системы образует «каскад цитокинов». Антигенная стимуляция приводит к секреции цитокинов «первой волны» – ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6, которые индуцируют биосинтез центрального регуляторного цитокина ИЛ-2, а также ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИФН- $\gamma$  и др. В свою очередь, цитокины «второй волны» влияют на биосинтез ранних цитокинов. Такой принцип действия позволяет не только регулировать иммунный ответ, но и амплифицировать его, вовлекая в реакцию все возрастающее число клеток [1, 6, 20].

В последнее время появилось большое количество работ, посвященных изучению патогенеза ОП именно на молекулярном уровне, что является ключом к пониманию этого заболевания [1, 6, 8, 10, 11, 15, 16, 20, 22].

После повреждения клеток ПЖ запускается «каскад» воспалительной реакции, который можно разделить на 3 фазы: локальное воспаление в ПЖ, генерализованный воспалительный ответ и финальная фаза сепсиса. Процесс может самостоятельно купироваться на уровне локальной воспалительной реакции, результатом чего будет развитие легкого течения ОП (отечная форма), при инициации каскада ССВО – развивается панкреонекроз [11, 14, 15].

В развитии панкреонекроза выделяют две стадии заболевания. Первая, начальная, стадия обусловлена формированием системного воспалительного ответа, когда некроз носит стерильный (неинфицированный) характер. У части больных в этих условиях в течение 72 часов развивается панкреатогенный шок и полиорганная недостаточность. Вторая стадия заболевания характеризуется развитием инфекционных осложнений в зонах некроза, и обусловлена активацией синтеза аналогичной первой фазе провоспалительных субстанций. В этот период порочный круг патологических реакций составляет качественно новый этап формирования системной воспалительной реакции в виде септического (инфекционно-токсического) шока и септической полиорганной недостаточности [9, 13, 14].



В связи с бурным развитием молекулярной биологии и иммунологии большое внимание уделяется изучению рецепторов врожденного иммунитета и, в частности, их роли в патогенезе иммуноопосредованных заболеваний человека, развитии воспаления. При активации этих рецепторов, происходит воздействие на плейотропный ядерный фактор транскрипции (NF-κB). Ядерный фактор NF-κB в цитоплазме интактной клетки находится в неактивной форме, будучи связан с ингибиторными белками. При активации сигнальных путей Toll-подобных рецепторов происходят фосфорилирование и протеолиз белков ингибитора, что позволяет ядерному фактору переместиться в ядро и связаться с определенными участками ДНК. При этом происходит активация рано включающихся в клеточный ответ на стресс гены, такие, как гены цитокинов, молекул адгезии, белковой острой фазы и др.) и резко возрастает синтез данных субстанций [16, 19, 21, 22].

При моделировании ОП доказано, что в ацинарных клетках происходит активация генов ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора активации тромбоцитов (ФАТ) и содержание соответствующих белков в течение нескольких часов в ткани поджелудочной железы резко увеличивается. Вследствие этого происходит миграция нейтрофилов в очаг поражения через стенку посткапиллярных венул. При этом степень лейкоцитарной инфильтрации ПЖ коррелирует с выраженностью ССВО и тяжестью панкреатита [11, 16, 19, 21]. При описании процесса миграции нейтрофилов выделяют 4 стадии:

- 1) лейкоциты приближаются к стенке сосуда и катятся по его поверхности;
- 2) включаются пусковые механизмы активации белков интегринов на поверхности лейкоцитов;
- 3) лейкоциты прочно фиксируются на эндотелии;
- 4) лейкоциты мигрируют в ткань.

Первый этап этого процесса опосредован селектинами - лектиноподобными молекулами адгезии. Эндотелиальные молекулы адгезии E - и P-селектины синтезируются в эндотелиоцитах. Они представляют собой длинные молекулы, обращенные в просвет сосуда, связывающиеся с олигосахаридными рецепторами на поверхности нейтрофилов. Такая конформация позволяет им взаимодействовать с циркулирующими нейтрофилам, что обеспечивает прикрепление лейкоцитов к эндотелиальной выстилке сосуда. Синтез P- и E-селектинов активируется цитокинами, например ИЛ-1в, ФНО. Адгезия лейкоцитов, опосредованная только селектинами, является слабой, а взаимодействие клеточных поверхностей - динамическим: при разрыве связей возможно формирование новых. Если отсутствуют дальнейшие пусковые механизмы либо взаимодействие селектина с углеводными структурами не поддерживается, лейкоциты смываются и уходят с током крови [1, 6, 7, 8, 22, 21].

Слабое связывание лейкоцитов и наличие градиента хемокинов обеспечивает переход от адгезии за счет селектинов к интегриноопосредованной адгезии. Связывание хемокинов с рецептором на лейкоците запускает конформационные изменения лейкоцитарных интегринов, которые взаимодействуют с молекулами межклеточной адгезии сосудистого типа, представляющими собой поверхностный гликопротеид, относящийся к суперсемейству иммуноглобулинов и обеспечивающими прочную фиксацию нейтрофильных лейкоцитов на эпителии и эндотелиальных клетках микрососудов. Это способствует миграции и накоплению лейкоцитов в окружающих тканях. ИЛ-8 является хемокином, привлекающим и активирующим нейтрофильные лейкоциты, усиливает это взаимодействие и стабилизирует адгезию [1, 11, 15, 16].

Задержка лейкоцитов и их прочное прикрепление вызывает изменение цитоскелета: клетка уплощается и «ползет» по поверхности эндотелия в направлении градиента хемокинов. При наличии инфекционного агента роль хемотаксического агента в первую очередь выполняет липосахарид бактерий, в последствии - хемокины, выделяющиеся из активированных нейтрофилов и макрофагов. В итоге лейкоцит мигрирует через просвет между эндотелиальными клетками в ткань. Здесь происходит «респираторный взрыв» с выбросом протеолитических ферментов, свободных радикалов и цитокинов, способных разрушить ткани и микробные тела, а так же вызвать приток новых лейкоцитов, в том числе и моноцитов. Моноциты превращаются в активные макрофаги под действием фактора ингибиции миграции макрофагов (ФИММ), которые также вырабатывают большое количество провоспалительных медиаторов и рас-

творимых рецепторных белков, что определяет появление второй волны цитокинов (цитокиновый каскад). Выброс ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ФАТ может активировать лейкоциты в системной циркуляции и эндотелии микроциркуляторного русла печени, легких, селезенки и других органов. Здесь также могут произойти задержка, краевое стояние, миграция и активация лейкоцитов, возникнуть воспалительные инфильтраты и как следствие - очаги повреждений тканей, что клинически проявляется нарушением функции органов вплоть до полиорганной недостаточности [3, 6, 15, 16, 17, 22].

Именно в результате эффектов кининов, цитокинов, хемокинов, фактора активирующего тромбоциты, молекул адгезии и других сигнальных молекул при остром панкреатите в течение 2-3 суток развивается синдром системного воспалительного ответа; при наличии инфекции ССВО проявляется как сепсис [11, 13, 14].

При ОП транслокация эндогенной микрофлоры и эндотоксина грамотрицательных бактерий кишечника происходит в однотипных условиях функциональной (реже морфологической) несостоятельности метаболической и барьерной функции ЖКТ, ретикулоэндотелиальной системы печени и легких [11, 13, 14, 17]. Транслокация эндогенной микрофлоры из желудочно-кишечного тракта в ткани ПЖ и брюшинного пространства является ключевым звеном патогенеза деструктивного панкреатита. Она составляет своеобразное звено между начальной и ранней (доинфекционной), а также последующей и поздней (септической) фазами острого панкреатита. При инфицировании зон панкреонекроза происходит реактивация и репродукция аналогичных первой фазе про- и противовоспалительных медиаторов, триггером которых являются токсины микроорганизмов, колонизирующие зоны некроза. В инфекционную фазу заболевания создается порочный круг патологических реакций. Он становится качественно новым этапом формирования разнообразных инфицированных форм панкреонекроза и системной воспалительной реакции в виде септического шока и полиорганной недостаточности. [1, 2, 4, 13, 15, 18, 22].

Развитие системной воспалительной реакции при ОП является закономерной, но не фатальной реакцией организма на повреждение, ему противодействует система противовоспалительных медиаторов (ИЛ-2, 4, 10, 11, 18, растворимые рецепторы к ФНО и антагонисты рецепторов ИЛ-1 $\beta$ , активация нейтрализации ФНО в печени) – синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS - compensatory antiinflammatory response syndrome). При сбалансированном течении CARS подавляет системную воспалительную реакцию. В то же время, при чрезмерной выраженности или пролонгированном течении CARS может индуцировать развитие глубокой иммунодепрессии, что клинически проявляется хронизацией или диссеминацией инфекции, нарушением процесса репарации, утяжелением эндотоксикоза и формированием поздней полиорганной недостаточности, что в совокупности предопределяет летальный исход на поздних этапах гнойно-септического процесса [1, 6, 11, 15, 22].

Таким образом, исходя из современных представлений об этиопатогенезе острого панкреатита, наряду с другими механизмами, роль цитокиновой системы, цитокинов в развитии ССВО, а при наличии инфекции – панкреатогенного сепсиса, полиорганной недостаточности и развитии фатальных исходов течения заболевания является определяющей. Но, несмотря на значительные успехи в изучении проблем ОП, в патогенезе этого заболевания в настоящее время больше вопросов, нежели ответов. Доказана первостепенная роль иммунных механизмов в развитии острого панкреатита, но что является лидирующим - чрезмерная иммунная агрессия или же иммуносупрессия, адаптивный или врожденный механизмы иммунного ответа, остается до сих пор неясным.

Дальнейшее изучение роли цитокинов и других низкомолекулярных медиаторов воспаления в патогенезе ОП является ключом к пониманию развития данного заболевания, возможного раннего прогнозирования течения и исхода заболевания, а также создания новых способов лечения.

Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (государственный контракт № 16.740.11.0430).



### Список литературы

1. Агапов, М.А. Роль цитокинов в развитии острого панкреатита / М.А. Агапов, В.А. Горский // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2009. - том 14, №3. - с.85-90
2. Багненко, С. Ф. Острый панкреатит. Протоколы диагностики и лечения / С. Ф. Багненко, А.Д. Толстой // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2006. том. 11, № 1. - С. 60 – 66.
3. Варганов, М.В. Иммуноориентированная терапия в комплексном лечении тяжелого острого панкреатита / М.В.Варганов, В.А.Ситников, С.Н. Стяжкина // *Анналы хирургической гепатологии*. - Том 13. - №3. - 2008г. - С. 216.
4. Волков, А.Н. Оптимизация комплексного консервативного лечения больных острым деструктивным панкреатитом в реактивной фазе, озонотерапией и иммунокоррекцией / А.Н.Волков, В.В. Ворончихин, А.Г.Дербенев // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2008. - Т. 13. - № 3. - С. 220.
5. Герасимчук, Л. А. Интенсивная терапия больных с острым деструктивным панкреатитом в условиях многопрофильной больницы / Л.А. Герасимчук, В.В.Спас, И.А.Шапель // *Медицинские новости*. - 2005. - № 7. - С. 64 – 66.
6. Горский, В.А. Роль цитокинов в развитии острого панкреатита / В.А. Горский, В.А. Индароков, М.А. Агапов, М.В.Хорева, Э.Р. Ованесян // *Анналы хирургической гепатологии*. - Том 14. - №3. 2009. - стр. 85-91.
7. Горский, В.А. Обоснование включения нестероидных противовоспалительных средств в комплексную терапию острого деструктивного панкреатита / В.А. Горский, Э.Р. Ованесян, В.А. Индароков, М.А. Агапов, П.А. Семенов // *Consillium medicum*, приложение «Хирургия». - №1. - 2009. - С. 47-51.
8. Горский, В.А. Антимедиаторная терапия в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита / В.А.Горский, Л.В.Ковальчук, М.А. Агапов, М.В.Хорева, Э.Р. Ованесян // *Хирургия*. - 2010. - №3. - С.54-61.
9. Деструктивный панкреатит: доказательные методы диагностики и лечения : метод. рекомендации / В.С. Савельев [и др.]; под ред. В. С. Савельева – М. : РАСХИ, 2008. – 12 с.
10. Иммунокорригирующая терапия с использованием галавита в лечении больных деструктивным панкреатитом / Ю. С. Винник, О. В. Первова, Д. В. Черданцев [и др.]. – Красноярск : Енисей-Знак, 2006. – 35 с.
11. Лечение острого панкреатита и его осложнений / С. В. Иванов, О.И.Охотников, Г.А.Бондарев и др. – Курск : КГМУ, 2005. – 181 с. : ил.
12. Мосоян, С. С. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в ферментативной фазе острого панкреатита / С.С.Мосоян, А.И Шугаев, Е.В. Чуюнова // *Вестник хирургии им И.И.Грекова*. - 2006. -Т. 165. -№ 6. -С. 93.
13. Панкреонекроз: диагностика, прогнозирование и лечение / И. И. Затевахин, М. Ш. Цициашвили, М. Д. Будурова [и др.]. – М. : [б. и.], 2007. – 223 с.
14. Савельев, В. С. Панкреонекрозы / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич. – М. : Мед.информ. агентство, 2008. – 258 с.
15. Шабанов, В. В. Роль цитокинов и других сигнальных молекул в патогенезе острого панкреатита / В.В.Шабанов // *Вестник РАМН*. -2003. -№ 9. -С. 44 – 47.
16. Bhatnagar, A. Immunological findings in acute and chronic pancreatitis / A. Bhatnagar, J. D. Wig, S. Majumdar // *ANZ J. Surg.* – 2003. – Vol. 73, № 1-2. – P. 59-64.
17. Cheng, S. The role of alveolar macrophage activation in rats with lung injury associated with acute necrotizing pancreatitis / S. Cheng, S. He, J. S. Zhang // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. – 2002. – Vol. 40, № 8. – P. 609-612.
18. Gullo, L. Acute Pancreatitis in five European countries: etiology and mortality / L. Gullo, M. Migliori, A. Olah [et al.] // *Pancreas*. – 2002. – Vol. 24, № 3. – P. 223-227.
19. Нас, S. Influence of molecule CD 11b blockade on the course of acute ceruleine pancreatitis in rats / S. Нас, M. Dobosz, J. Kaczor [et al.] // *Exp. Mol. Pathol.* – 2004. – Vol. 77, № 1. – P. 57-65.
20. Han, X. C. Clinical evaluation of serum interleukin 10 in patients with acute pancreatitis / X. C. Han, Y. C. Zhang, Y. Wang [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2003. – Vol. 2, № 1. – P. 135-138.
21. Rahman, S.H., Menon Kr.V. Macrophage Migration Inhibitory Factor is an Early Marker of Pancreatic Necrosis in Acute Pancreatitis / S.H. Rahman, Kr.V. Menon // *Offic. J. Internat. Hepat. Pancreat. Biliar. Assoc.* 2006. V. 8 (Suppl. 2). P. 164.
22. Rau, B. Biochemical Severity Stratification of Acute Pancreatitis: Pathophysiological Aspects and Clinical Implication / B. Rau, H. G. Beger, M. K. Schilling. // *Intensive care medicine: annual update 2004* / ed. J.-L. Vincent. – Berlin ; Heidelberg, 2004. – P. 499-518.
23. Takeda, K. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis / K. Takeda, T. Takada, Y. Kawarada [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2006. – Vol. 13, № 1. – P. 42-47.



## THE CONTEMPORARY VIEW ON CYTOKINES ROLE IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE PANCREATITIS

**I.P. PARFENOV**  
**V.A. BELOUSOV**  
**A.L. YAROSH**  
**A.A. KARPACHEV**  
**A.V. SOLOSHENKO**

*Belgorod National  
Research University*

*e-mail: parfenovbokb@mail.ru*

The contemporary (including molecular) view on the pathogenesis of acute pancreatitis are stated in the study. The special role is given to the inflammation mediators: proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. The study reveals their determining contribution into the development of the the syndrome of system inflammatory response and the syndrome of multiple organ failure - dominant parts of the pathogenesis of acute pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis, cytokines, cytokine "cascade", the syndrome of system inflammatory response, the syndrome of compensatoryantiphlogisticresponse, the syndrome of multiple organ failure.