В. П. Польовий, О. В. Ротар,
А. С. Паляниця, І. Г. Чепега

Буковинський державний
медичний університет,
Чернівці, Україна

© Колектив авторів

ЦИТОКІНОВА РЕГУЛЯЦІЯ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ НЕКРОТИЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ, ЩО УСКЛАДНЕНИЙ ПОЛІОРГАННОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Реферат. *Вступ.* Своєчасне виявлення хворих на гострий некротичний панкреатит (ГНП) тяжкої форми є однією з основних проблем сучасної стратегії його лікування.

Мета дослідження: вивчити цитокінову регуляцію імунної відповіді у хворих на гострий некротичний панкреатит (ГНП), ускладнений поліорганною недостатністю (ПОН).

Матеріал і методи. Проведено проспективне когортне дослідження 22 пацієнтів із ГНП, що ускладнений ПОН, які лікувалися в клініці протягом 2014–2020 рр. Досліджували зміни клітин крові, які експресують кластери CD11a⁺, CD162⁺, CD95⁺, CD16⁺, молекули HLA-DR⁺, рівні інтерлейкінів IL-2, IL-4, IL-6. Ефективність лікування визначали за тривалістю поліорганної недостатності, рівнем післяопераційних ускладнень та летальністю.

Результати та їх обговорення. У пацієнтів із ГНП, що ускладнений ПОН, спостерігається низький рівень експресії CD11a⁺ і CD162⁺ на імунокомпетентних клітинах одночасно з вдвічі меншим вмістом CD95⁺-клітин, що зумовлювало падіння концентрації IL-6 одночасно з незначним підвищенням IL-4. Перманентне зниження вмісту CD11a⁺-, CD162⁺- і CD95⁺-лейкоцитів одночасно з падінням концентрації IL-4 та надмірним збільшенням рівнів IL-2 та IL-6 асоціювалося з негативним перебігом захворювання.

Висновки. У хворих на ГНП, що ускладнений ПОН, розвивається дисбаланс цитокінової регуляції імунної відповіді. У пацієнтів із несприятливим перебігом захворювання на фоні повної відсутності IL-4 спостерігається прогресивне і надмірне збільшення плазматичних концентрацій IL-2 та IL-6.

Ключові слова: гострий некротичний панкреатит, поліорганна недостатність, цитокіни, імунокомпетентні клітини.

Вступ

Своєчасне виявлення хворих на гострий некротичний панкреатит (ГНП) тяжкої форми є однією з основних проблем сучасної стратегії його лікування [1–2]. Інфікування некротичних вогнищ підшлункової залози чи парапанкреатичного простору трапляється приблизно у 20–40 % пацієнтів з тяжким ГНП і асоційоване із посиленням дисфункції внутрішніх органів [3]. Приєднання інфекції значно погіршує прогноз: органна недостатність спричиняється у 35,2 % пацієнтів і завершується летальністю у 19,8 % із них. У той час як більшість пацієнтів із стерильним панкреатитом не потребують оперативного втручання, хворим з інфікованим панкреонекрозом, зазвичай, необхідне хірургічне лікування, яке може бути мініінвазивним або традиційним із застосуванням відкритого хірургічного доступу [4].

Синдром ентеральної недостатності є одним із загрозливих і прогностично несприятливих ускладнень ГНП. Виникаючи внаслідок моторно-евакуаторних порушень кишечника, він призводить до мікробної транслокації та контамінації девіталізованої тканини із розвитком інфікованого панкреонекрозу, гнійно-некротичного парапанкреатиту й параколіту [5–6].

На терерішній час відомо, що цитокіни є необхідними трансмітерами міжклітинної взаємодії в нормі і при патології, які утворюють цілісну систему взаємодіючих елементів — цитокінову мережу комунікативних сигналів між клітинами імунної системи й клітинами інших органів і тканин. При ГНП, як прояві синдрому системної запальної реакції, відбувається цитокіновий шторм, показники якого можуть слугувати прогностичними критеріями перебігу ГНП з ентеральною недостатністю [7–9].

Матеріали та методи досліджень

Під нашим спостереженням за 2010–2020 рр. в ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги знаходилося 22 хворих, які за класифікацією Атланта (2012) [8] підлягали під діагноз ГНП із постійною формою ПОН. Усіх хворих прооперовано. Показами до операції були: інфікований панкреонекроз або панкреатогенний абсцес, септична флегмона заочеревинної клітковини, гнійний перитоніт. Хворим виконано «відкритий» метод дренувальних операцій: у чотирьох випадках панкреатооментобурсостомію + люмботомію; у 12 пацієнтів — панкреатооментобурсостомію + лапаростомію з виконанням програмованих ревізій і санацій. У післяопераційному періоді померли сім хворих. Контролем слугували 17 практично здорових пацієнтів.

Для оцінки стану хворих проводили динамічне визначення у комплексному обстеженні лабораторних маркерів ендокринної токсемії та синдрому системної запальної відповіді — кількість лейкоцитів крові та імунологічні зміни організму хворих шляхом дослідження клітин крові, які експресують кластери CD11a⁺, CD162⁺, CD95⁺, CD16⁺, а також молекули головного комплексу гістосумісності HLA-DR⁺ та рівнем інтерлейкінів IL-2, IL-4, IL-6.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився за методами варіаційної статистики з визначенням середніх величин (M), середньої похибки (m), середньоквадратичного відхилення (σ). Імовірність можливої помилки кожного показника визначали за статистичним критерієм Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

У пацієнтів з ГНП, ускладненим ПОН (табл. 1), початковий рівень CD11a⁺-клітин, CD162⁺-позитивних клітин і CD95⁺-лімфоцитів вдвічі менший за контроль. На першу добу після операції відносна кількість імунокомпетентних клітин зазнавала додаткового зниження, внаслідок чого рівень CD11a⁺-клітин у 2,6 разу, CD162⁺-клітин — в 1,6 разу, CD95⁺-лімфоцитів — у 2,5 разу нижчі щодо здорових осіб.

На сьому добу післяопераційного періоду вміст у крові CD11a⁺-клітин підвищувався в 1,7 разу і залишався меншим за контрольні величини в 1,2 разу. Рівень CD95⁺-лімфоцитів підвищувався в 1,6 разу, проте залишався в 1,3 разу меншим за контроль. Зростав і в 1,5 разу перевищував контроль вміст у крові CD16⁺-лейкоцитів.

Отже, до проведення операційного втручання спостерігається порушення механізмів клітинної адгезії і координувально-кооперативної взаємодії імунокомпетентних клітин, на що

вказує низький рівень експресії на них CD11a⁺ і CD162⁺.

Таблиця 1

Особливості експресії кластерів детермінації на імунокомпетентних клітинах хворих з гострим некротичним панкреатитом, що ускладнений поліорганною недостатністю (x±Sx)

Групи хворих	CD11a, %	CD162, %	CD95, %	CD16, %
Контроль, n=17	65,12±2,49	60,47±3,05	18,36±0,93	21,45±1,12
Вихідний рівень, n=5	32,53±1,96 p<0,001	29,88±1,75 p<0,001	9,14±0,66 p<0,001	20,33±1,93 p>0,6
Перша доба після операції, n=5	24,80±1,11 p<0,001 p1<0,01	37,68±2,25 p<0,001 p1<0,05	7,32±0,45 p<0,001 p1>0,05	25,35±2,06 p>0,1 p1>0,1
Десята доба після операції, n=5	53,99±3,41 p<0,05 p1<0,001 p2<0,001	49,67±2,86 p>0,08 p1<0,001 p2<0,02	14,55±1,02 p<0,05 p1<0,01 p2<0,001	30,10±3,22 p<0,01 p1<0,05 p2>0,2

Примітки: p — ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; p1 — ступінь вірогідності різниць показників відносно вихідного рівня; p2 — ступінь вірогідності різниць показників відносно даних на першу добу після операції; n — число спостережень.

Крім того, страждають механізми активації лімфоцитів — вміст у крові CD95⁺-клітин виявляється вдвічі меншим за такий у практично здорових осіб. Оперативне втручання сприяє досить ефективній корекції зазначених змін і підвищує рівень у крові CD16⁺-лейкоцитів (табл. 2).

Таблиця 2

Рівень молекул HLA-DR⁺ і вмісту цитокінів у крові хворих із гострим некротичним панкреатитом, що ускладнений поліорганною недостатністю (x±Sx)

Групи хворих	HLA-DR ⁺ , %	IL-2, пг/мл	IL-4, пг/мл	IL-6, пг/мл
Контроль, n=17	16,73±0,85	216,98±10,31	224,02±11,43	219,08±9,84
Вихідний рівень, n=5	17,41±1,50 p>0,7	221,36±13,59 p>0,8	294,22±16,34 p<0,01	170,52±8,24 p<0,02
Перша доба після операції, n=5	16,09±1,23 p>0,7 p1>0,5	208,38±10,10 p>0,6 p1>0,4	332,56±17,80 p<0,001 p1>0,1	132,00±7,81 p<0,001 p1<0,01
Десята доба після операції, n=5	15,95±1,62 p>0,6 p1>0,5 p2>0,9	218,44±9,86 p>0,9 p1>0,8 p2>0,4	398,42±19,73 p<0,001 p1<0,01 p2<0,01	96,38±4,15 p<0,001 p1<0,001 p2<0,01

Примітки: p — ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; p1 — ступінь вірогідності різниць показників відносно вихідного рівня; p2 — ступінь вірогідності різниць показників відносно даних на першу добу після операції; n — число спостережень.

Таким чином, у хворих на ГНП, що ускладнений ПОН, прослідковується помірний дисбаланс цитокінової регуляції імунної відповіді характеризується тривалим зменшенням вмісту в крові IL-6 при незначному прогресивному підвищенні рівня IL-4, що відбувається на тлі сталих показників концентрації в плазмі крові IL-2 та експресії на імунокомпетентних кліти-

нах молекул головного комплексу гістосумісності HLA-DR⁺.

У пацієнтів з ГНП, що ускладнений ПОН, які померли у післяопераційному періоді (табл. 3), зниженим виявився вихідний вміст у крові CD11a⁺ і CD16⁺-клітин – в 1,8 разу меншим за контрольні показники. На першу добу після операції відносна кількість CD11a⁺-клітин не змінювалась і залишалась у 2,1 разу нижчою за контроль. На десяту добу післяопераційного періоду рівень у крові CD11a⁺-клітин різко зменшувався і був у 4,0 рази нижчим, ніж у практично здорових осіб.

Таблиця 3

Характеристика імунотропних клітин хворих із гострим некротичним панкреатитом, що ускладнений поліорганною недостатністю, які померли у післяопераційному періоді (x±Sx)

Групи хворих	CD11a, %	CD162, %	CD95, %	CD16 %
Контроль, n=17	65,12±2,49	60,47±3,05	18,36±0,93	21,45±1,12
Вихідний рівень, n=7	35,60±2,76 p<0,001	59,92±3,86 p>0,9	18,00±1,12 p>0,8	12,07±1,43 p<0,001
Перша доба після операції, n=7	30,29±2,98 p<0,001 p1>0,2	21,24±1,77 p<0,001 p1<0,001	19,72±1,36 p>0,4 p1>0,3	10,18±1,00 p<0,001 p1>0,2
Десята доба після операції, n=7	16,37±1,90 p<0,001 p1<0,001 p2<0,01	12,08±1,46 p<0,001 p1<0,001 p2<0,01	9,32±0,85 p<0,001 p1<0,001 p2<0,001	46,83±3,55 p<0,001 p1<0,001 p2<0,001

Примітки: p – ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; p1 – ступінь вірогідності різниць показників відносно вихідного рівня; p2 – ступінь вірогідності різниць показників відносно даних на першу добу після операції; n – число спостережень.

Таким чином, у хворих на ГНП, що ускладнений ПОН, які померли в післяопераційному періоді, спостерігається прогресуюче погіршення кооперативно-костимуляційної активної взаємодії імунотропних клітин, про що свідчить перманентне зниження вмісту у крові CD11a⁺-, CD162⁺- і CD95⁺-лейкоцитів.

У пацієнтів з ГНП, що ускладнений ПОН, які померли в післяопераційному періоді (табл. 4), зміни цитокінової регуляції імунної відповіді характеризувалися підвищенням рівня IL-2 і IL-6 – відповідно в 2,1 і 1,8 разу. При цьому IL-4 у крові не визначався у всі періоди спостереження, а експресія на імунотропних клітинах молекул HLA-DR⁺ прогресуюче знижувалася. Концентрації в плазмі крові IL-2 і IL-6, навпаки, перманентно зростали і напри-

кінці спостереження перевищували контрольні показники у 3,6 разу.

Таблиця 4

Динаміка експресії молекул HLA-DR⁺ і вміст цитокінів у крові хворих із гострим некротичним панкреатитом, що ускладнений поліорганною недостатністю, які померли у післяопераційному періоді (x±Sx)

Групи хворих	HLA-DR ⁺ , %	IL-2, пг/мл	IL-4 пг/мл	IL-6 пг/мл
Контроль, n=17	16,73±0,85	216,98±10,31	224,02±11,43	219,08±9,84
Вихідний рівень, n=7	14,90±0,94 p>0,2	451,36±22,39 p<0,001	не визначається	405,18±20,72 p<0,001
Перша доба після операції, n=7	10,51±0,88 p<0,001 p1<0,01	516,00±29,04 p<0,001 p1>0,1	не визначається	525,71±28,36 p<0,001 p1<0,001
Десята доба після операції, n=7	7,64±0,70 p<0,001 p1<0,001 p2<0,05	783,62±42,90 p<0,001 p1<0,001 p2<0,001	не визначається	793,21±41,65 p<0,001 p1<0,001 p2<0,001

Примітки: p – ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; p1 – ступінь вірогідності різниць показників відносно вихідного рівня; p2 – ступінь вірогідності різниць показників відносно даних на першу добу після операції; n – число спостережень.

Отже, у пацієнтів з ГНП, що ускладнений ПОН, які померли в післяопераційному періоді, внаслідок зниження експресії на імунотропних клітинах молекул головного комплексу гістосумісності HLA-DR⁺ відбувається глибоке порушення процесів імунного розпізнавання, що супроводжується значним дисбалансом цитокінової регуляції імунної реакції організму: на тлі повної відсутності у крові IL-4 спостерігається прогресивне і надмірне збільшення плазматичних концентрацій IL-2 та IL-6.

Висновки

1. У хворих з ГНП, що ускладнений ПОН, прослідковується помірний дисбаланс цитокінової регуляції імунної відповіді, яка характеризується тривалим зменшенням вмісту в крові IL-6 при незначному прогресивному підвищенні рівня IL-4.

2. У пацієнтів із ГНП, які померли у післяопераційному періоді, прослідковується тенденція, коли на фоні повної відсутності у крові IL-4 спостерігається прогресивне і надмірне збільшення плазматичних концентрацій IL-2 та IL-6, що може слугувати критерієм несприятливого перебігу захворювання.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Бойко ВВ, Лихман ВМ, Шевченко ОМ, Меркулов АО, Поліков ГО. Лікувально-діагностична тактика при рідинно-кістозних утвореннях підшлункової залози. Клінічна хірургія. 2019;86(3):3-6.
2. Усенко ОЮ, Копчак ВМ, Хомяк ІВ, Хомяк АІ, Малик АВ. Результати хірургічного лікування парадуденального (groove) панкреатиту. Клінічна хірургія. 2019;85(11):5-8.
3. Дронов ОІ, Насташенко ІЛ, Сусак ЯМ, Цимбалюк РС, Тюлюкін ІО. Хірургічне лікування хворих з гострим біліарним панкреатитом та жовчною гіпертензією. Клінічна хірургія. 2018;85(4):5-8.
4. Takeyama Y. Clinical feature and pathophysiology of acute pancreatitis. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2016; 113(8):1345-50.
5. Rotar O, Khomiak I, Rotar V, Khomiak A, Shafraniuk V, Poliansky O. Determination of grade of gastrointestinal injury and its prognostic utility in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Med.-Surg. J.-Revista Med.-Chir*. 2018;122(4):759-65.
6. Koziel D, Gluszek S, Matykiewicz J. Comparative analysis of selected scales to assess prognosis in acute pancreatitis. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2015;29(6): 299-303.
7. Саволіук СІ, Томашевський ЯВ, Мельник ТО. Лікування та профілактика печінкової дисфункції при гострому панкреатиті біліарної етіології у хворих на цукровий діабет.; Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(7):478-85.
8. Guo Q, Li AQ. The role of organ failure and infection in necrotizing pancreatitis: a prospective study. *Ann. Surg*. 2014;259(6):1201-7.
9. Максим'юк ВВ, Гринчук ФВ, Тарабанчук ВВ. Аналіз динаміки змін показників цитокінового статусу при гострому некротичному панкреатиті. *Art of medicine*. 2017;2:20-6.

REFERENCES

1. Boyko VV, Lykhman VM, Shevchenko OM, Merkulov AO, Polikov GO. Tactics of diagnosis and treatment in liquid-cystic growth in pancreatic gland. *Klinicheskaiia Khirurgiia*. 2019;86(3):3-6. doi:10.26779/2522-1396.2019.03.03 [In Ukr.]
2. Usenko OY, Kopchak VM, Khomiak IV, Khomiak AI, Malik AV. Results of surgical treatment of paraduodenal (groove) pancreatitis. *Klinicheskaiia Khirurgiia*. 2019;85(11):5-8. doi:10.26779/2522-1396.2018.11.05 [In Ukr.]
3. Dronov OI, Nastashenko IL, Susak YM, Tsybalyuk RS, Tyulyukin IO. Surgical treatment of patients, suffer in an acute biliary pancreatitis and biliary hypertension. *Klinicheskaiia Khirurgiia*. 2018;85(4):5-8. doi:10.26779/2522-1396.2018.04.05 [In Ukr.]
4. Takeyama Y. Clinical feature and pathophysiology of acute pancreatitis. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2016;113(8):1345-50. doi:10.11405/nisshoshi.113.1345
5. Rotar O, Khomiak I, Rotar V, Khomiak A, Shafraniuk V, Poliansky O. Determination of grade of gastrointestinal injury and its prognostic utility in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Med.-Surg. J. - Revista Med.-Chir*. 2018;122(4):759-65. doi:revmedchir.ro/index.php/revmedchir/article/view/1593
6. Koziel D, Gluszek S, Matykiewicz J. Comparative analysis of selected scales to assess prognosis in acute pancreatitis. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2015;29(6): 299-303. doi: 10.1155/2015/392643
7. Savoliuk SI, Tomashevsky YV, Melnik TO. Treatment and prevention of hepatic failure in acute biliary pancreatitis in patients with diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology*. 2017;13(7):478-85. doi:10.22141/2224-0721.13.7.2017.115746 [In Ukr.]
8. Guo Q, Li AQ. The role of organ failure and infection in necrotizing pancreatitis: a prospective study. *Ann. Surg*. 2014;259(6):1201-7. doi: 10.1097/SLA.0000000000000264
9. Maksymiuk VV, Hrynchuk FV, Tarabanchuk VV. Analiz dynamiky zmin pokaznykiv tsytokinovoho statusu pry hostromu nekrotychnomu pankreatyti. *Art of medicine*. 2017;2:20-6. doi:art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/242 [In Ukr.]

ЦИТОКИНОВАЯ
РЕГУЛЯЦИЯ
ИММУННОГО ОТВЕТА
У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ
НЕКРОТИЧЕСКИМ
ПАНКРЕАТИТОМ,
ОСЛОЖНЕННЫМ
ПОЛИОРГАННОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*В. П. Полевой, А. В. Ротарь,
А. С. Паляница, И. Г. Ченегга*

Реферат. Своевременное выявление больных с острым некротическим панкреатитом (ОНП) тяжелой формы, есть одной из главных проблем современной стратегии его лечения.

Цель исследования: изучить цитокиновую регуляцию иммунного ответа у больных с острым некротическим панкреатитом, осложненным полиорганной недостаточностью (ПОН).

Материал и методы. Проведено проспективное комплексное исследование 22 пациентов с ОНП, осложненным ПОН, которые лечились в клинике на протяжении 2014-2020 гг. Исследовали изменения клеток крови, которые экспрессируют кластеры CD11a+, CD162+, CD95+, CD16+, молекулы HLA-DR+, уровни интерлейкинов IL-2, IL-4, IL-6. Эффективность лечения определяли по течению полиорганной недостаточности, уровню послеоперационных осложнений и летальности.

Результаты и их обсуждение. У пациентов с ОНП, осложненным ПОН, наблюдается низкий уровень экспрессии CD11a+ и CD162+ на иммунокомпетентных клетках одновременно с гораздо (в два раза) меньшим содержанием CD95+-клеток, что способствовало снижению концентрации IL-6 одновременно с незначительным повышением IL-4. Перманентное снижение содержания CD11a+-, CD162+- и CD95+- лейкоцитов одновременно со снижением концентрации IL-4 и чрезмерным увеличением уровней IL-2 и IL-6 ассоциировалось с отрицательным течением заболевания.

Выводы. У больных с ОНП, осложненным ПОН, развивается дисбаланс цитокиновой регуляции иммунного ответа. У пациентов с неблагоприятным течением заболевания на фоне полного отсутствия IL-4 наблюдается прогрессивное и чрезмерное увеличение плазматических концентраций IL-2 та IL-6.

Ключевые слова: острый некротический панкреатит, полиорганная недостаточность, цитокины, иммунокомпетентные клетки.

CYTOKINE REGULATION
OF THE IMMUNE
RESPONSE IN PATIENTS
WITH ACUTE NECROTIC
PANCREATITIS
COMPLICATED BY MULTI-
ORGANIC FAILURE

*V. P. Poliovy, O. V. Rotar,
A. S. Palyanytsia, I. G. Chepega*

Aim: To study the cytokine regulation of the immune response in patients with acute necrotic pancreatitis (ANP) complicated by multiple organ failure (MON).

Material and methods: A prospective cohort study of 22 patients with ANP complicated by MON who were treated in the clinic during 2014-2020 has been performed. We studied changes in blood cells expressing clusters CD11a +, CD162 +, CD95 +, CD16 +, HLA-DR + molecules, levels of interleukins IL-2, IL-4, IL-6. The efficacy of treatment was determined by the duration of the organ failure, the level of postoperative complications and mortality.

Results: Low expression of CD11a + and CD162 + on immunocompetent cells together with two time reduction of the content of CD95 + cells was observed in patients with ANP complicated by MON, which caused a decrease in the concentration of IL-6 at the same time with a slight increase in IL-4. A permanent reduction of the content of CD11a+-, CD162+- and CD95+-leukocytes simultaneously with a drop of the concentration of IL-4 and an excessive increase in the levels of IL-2 and IL-6 was associated with a negative course of the disease.

Conclusions: The imbalance of cytokine regulation of the immune response develops in patients with ANP, complicated by MON. Progressive and excessive increase of plasma concentrations of IL-2 and IL-6 occurs as well as complete absence of IL-4 occurs in patients with an adverse course of the disease.

Key words: acute necrotizing pancreatitis, multiorgan failure, cytokines, immunocompetent cells.