

# Зміни регуляції імунної відповіді при гострому некротичному панкреатиті, ускладненому поліорганною недостатністю

О. В. Ротар, І. В. Хомяк, В. П. Польовий, О. В. Грама

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** гострий некротичний панкреатит, тяжка форма, 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, 5]. Інфікування некротичних вогнищ підшлункової залози чи парапанкреатичного простору трапляється приблизно у 20–40% пацієнтів з тяжким ГНП і асоційоване із посиленням дисфункції внутрішніх органів [2]. 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 міні-інвазивним або традиційним із застосуванням відкритого хірургічного доступу [9].

Синдром ентєральної недостатності є одним із загрозливих і прогностично несприятливих ускладнень ГНП. Виникаючи внаслідок моторно-евакуаторних порушень кишечника, він призводить до мікробної транслокації та контамінації девіталізованих тканин із розвитком інфікованого панкреонекрозу, гнійно-некротичного парапанкреатиту та параколіту [7, 8].

На сьогодні 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 та 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 ентєральною недостатністю [3, 4, 6].

## Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням за 2010–2020 рр. в ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» знаходилось 22 хворих, які за

класифікацією Атланта (2012) [6] підлягали під діагноз ГНП з постійною формою поліорганної недостатності (ПОН). Усі хворі прооперовані. Показаннями до операції був інфікований панкреонекроз або панкреатогенний абсцес, септична флегмона заочеревинної клітковини. Хворим застосовувався покрововий підхід, на першому етапі проводили пункцію та дрєнування патологічних вогнищ під УЗД-контролем із використанням силіконових дрєнажів діаметром 16–20 Fr, у частини пацієнтів застосовували відповідні покриті силіконом нїтіолові стенти. Щоденно промивали патологічні вогнища до чистих вод розчинами антисептиків (Декасан, Мірамістин, Діоксидин). Наступним кроком було проведення некрсеквестрєктомїй транскутанно під контролем нефроскопу, у частини пацієнтів — через міні-люмботомічні розрізи. За неефективності вищєперерахованих методів вимушено виконували «відкриті» методи некрсеквестрєктомїй: у 4 випадках — панкреатоомєнтобурсостомїю + люмботомїю; у 6 пацієнтів — панкреатоомєнтобурсостомїю + лапаростомїю з виконанням програмованих ревїзїй і санацїй. У післяоперацїйному перїодї померли 5 хворих. Контролем були 17 практично здорових пацієнтїв.

Для оцїнки стану хворих проводили динамїчне визначення в комплексному обстеженнї лабораторних маркерїв ендогенної токсемїї та синдрому системної запальної вїдповїдї, кїлькостї лейкоцитїв кровї та їмунологїчних змїн органїзму хворих шляхом дослїдження клїтин кровї, якї експресують кластери CD11a<sup>+</sup>, CD162<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, а також молекули головного комплексу гїстосумїсностї HLA-DR<sup>+</sup> та рївня їнтерлейкїнів IL-2, IL-4, IL-6.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за методами варїацїйної статистики з визначенням середнїх величин (M), середньої похїбки (m), середньоквадратичного вїдхїлення (δ). Їмовїрнїсть можливої помилки кожного показника визначали за статистичним критерїєм Стюдєнта.

**Результати дослідження та їх обговорення**

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

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

Отже до проведення операційного втручання спостерігається порушення механізмів клітинної адгезії і костимуляційно-кооперативної взаємодії імунокомпетентних клітин, на що вказує низький рівень експресії на них CD11a<sup>+</sup> і CD162<sup>+</sup>.

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

Таким чином, у хворих на ГНП, ускладнений ПОН, прослідковується помірний дисбаланс цитокінової регуляції імунної відповіді, що 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 клітинах молекул головного комплексу гістосумісності HLA-DR<sup>+</sup>.

У пацієнтів з ГНП, ускладненим ПОН, які померли у післяопераційному періоді (табл. 3), зменшеним виявився вихідний вміст у крові CD11a<sup>+</sup> і CD16<sup>+</sup>-клітин — в 1,8 раза меншим за контрольні показники. На першу добу після операції відносна кількість CD11a<sup>+</sup>-клітин не змінювалась і залишалась у 2,1 раза меншою за контроль. На десяту добу післяопераційного періоду рівень у крові CD11a<sup>+</sup>-клітин різко знижувався і був у 4,0 раза нижчим, ніж у практично здорових осіб.

Таким чином, у хворих на ГНП, ускладнений ПОН, які померли в післяопераційному періоді, спостерігається прогресуюче погіршення кооперативно-костимуляційної активаційної взаємодії імунокомпетентних клітин, про що свідчить перманентне зменшення вмісту в крові CD11a<sup>+</sup>, CD162<sup>+</sup>- і CD95<sup>+</sup>-лейкоцитів.

У пацієнтів з ГНП, ускладненим ПОН, які померли в післяопераційному періоді (табл. 4), зміни

**Таблиця 1.** Особливості експресії кластерів детермінації на імунокомпетентних клітинах хворих з ГНП, ускладненим ПОН ( $x \pm Sx$ )

Групи хворих	CD11a <sup>+</sup> , %	CD162 <sup>+</sup> , %	CD95 <sup>+</sup> , %	CD16 <sup>+</sup> , %
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 — кількість спостережень.

**Таблиця 2.** Рівень молекул HLA-DR<sup>+</sup> і вмісту цитокінів у крові хворих з ГНП, ускладненим ПОН ( $x \pm Sx$ )

Групи хворих	HLA-DR <sup>+</sup> , %	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 — кількість спостережень.

цитокинової регуляції імунної відповіді характеризувалися підвищенням рівня IL-2 і IL-6 – відповідно в 2,1 і 1,8 раза. При цьому IL-4 у крові не визначався у всі періоди спостереження, а експресія на імунокомпетентних клітинах молекул HLA-DR<sup>+</sup> прогресуюче знижувалася. Концентрації в плазмі крові IL-2 і IL-6, навпаки, перманентно зростали і наприкінці спостереження перевищували контрольні показники у 3,6 раза.

Отже у пацієнтів з ГНП, ускладненим ПОН, які померли в післяопераційному періоді, внаслідок зниження експресії на імунокомпетентних клітинах молекул головного комплексу гістосумісності HLA-DR<sup>+</sup> відбувається глибоке порушення процесів імунного розпізнавання, що супроводжується значним дисбалансом цитокинової 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 на ГНП, ускладнений ПОН, прослідковується помірний дисбаланс цитокинової регуляції імунної відповіді, що характеризується тривалим зменшенням вмісту в крові IL-6 при незначному прогресивному підвищенні рівня IL-4.
2. У пацієнтів із ГНП, які померли в післяопераційному періоді, прослідковується тенденція, коли на тлі повної відсутності у крові IL-4 спостерігається прогресивне і надмірне збільшення плазматичних концентрацій IL-2 та IL-6, що може бути критерієм несприятливого перебігу захворювання.

**Таблиця 3.** Характеристика імунокомпетентних клітин хворих з ГНП, ускладненим ПОН, які померли в післяопераційному періоді (x±Sx)

Групи хворих	CD11a <sup>+</sup> , %	CD162 <sup>+</sup> , %	CD95 <sup>+</sup> , %	CD16 <sup>+</sup> , %
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 – кількість спостережень.

**Таблиця 4.** Динаміка експресії молекул HLA-DR<sup>+</sup> і вміст цитокінів у крові хворих з ГНП, ускладненим ПОН, які померли в післяопераційному періоді (x±Sx)

Групи хворих	HLA-DR <sup>+</sup> , %	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 – кількість спостережень.

#### Література:

1. Бойко В. В., Лихман В. М., Шевченко О. М., Меркулов А. О., Поліков Г. О. Лікувально-діагностична тактика при рідинно-кістозних утвореннях підшлункової залози. *Клінічна хірургія*. 2019. № 86 (3). С. 3–6.
2. Дронов О. І., Насташенко І. Л., Сусак Я. М., Цимбалюк Р. С., Тюлюкін І. О. Хірургічне лікування хворих з гострим біліарним панкреатитом та жовчною гіпертензією. *Клінічна хірургія*. 2018. № 85 (4). С. 5–8.
3. Максим'юк В. В., Гринчук Ф. В., Тарабанчук В. В. Аналіз динаміки змін показників цитокинового статусу при гострому некротичному панкреатиті. *Art of medicine*. 2017. № 2. С. 20–26.
4. Саволук С. І., Томашевський Я. В., Мельник Т. О. Лікування та профілактика печінкової дисфункції при гострому панкреатиті біліарної етіології у хворих на цукровий діабет. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017. № 13 (7). С. 478–485.

5. Усенко О. Ю., Копчак В. М., Хомяк І. В., Хомяк А. І., Малик А. В. Результати хірургічного лікування парадуоденального (groove) панкреатиту. *Клінічна хірургія*. 2019. № 85 (11). С. 5–8.
6. Guo Q., Li A. Q. The role of organ failure and infection in necrotizing pancreatitis: a prospective study. *Ann. Surg.* 2014. Vol. 259, No 6. P. 1201–1207.
7. Koziel D., Gluszek S., Matykiewicz J. Comparative analysis of selected scales to assess prognosis in acute

- pancreatitis. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 29, No 6. P. 299–303.
8. 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. Vol. 122, No 4. P. 759–765.
9. Takeyama Y. Clinical feature and pathophysiology of acute pancreatitis. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2016. Vol. 113, No 8. P. 1345–1350.

УДК 616.37-002-036.11-02

doi: 10.33149/vkr.2024.02.06

## UA Зміни регуляції імунної відповіді при гострому некротичному панкреатиті, ускладненому поліорганною недостатністю

**О. В. Ротар, І. В. Хомяк, В. П. Польовий, О. В. Грама**  
Буковинський державний медичний університет,  
Чернівці, Україна

**Ключові слова:** гострий некротичний панкреатит, тяжка форма, поліорганна недостатність, цитокіни, імунокомпетентні клітини

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

**Мета дослідження:** дослідити зміни імунної відповіді у хворих на ГНП, ускладнений поліорганною недостатністю (ПОН).

**Матеріал і методи.** Проведено проспективне когортне дослідження 22 пацієнтів із ГНП, ускладненим ПОН, які лікувалися в клініці протягом 2017–2020 рр. Досліджували зміни клітин крові, які експресують кластери CD11a<sup>+</sup>, CD162<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, молекули HLA-DR<sup>+</sup>, рівні інтерлейкінів IL-2, IL-4, IL-6. Ефективність лікування визначали за тривалістю ПОН, рівнем післяопераційних ускладнень та летальністю.

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

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

## EN Changes in the regulation of the immune response in acute necrotizing pancreatitis complicated by multiple organ failure

**O. V. Rotar, I. V. Khomiak, V. P. Poliovy, O. V. Hrama**  
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi,  
Ukraine

**Key words:** acute necrotizing pancreatitis, severe form, multiple organ failure, cytokines, immunocompetent cells

Timely identification of patients with severe acute necrotizing pancreatitis (ANP) is one of the main problems of the modern strategy for its treatment.

**Aim:** To study the cytokine regulation of the immune response in patients with ANP complicated by multiple organ failure (MOF).

**Material and methods:** We conducted a prospective cohort study of 22 patients with ANP complicated by MOF who were treated in the clinic during 2014–2020. We studied changes in blood cells expressing clusters CD11a<sup>+</sup>, CD162<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup> molecules, and levels of interleukins IL-2, IL-4, and IL-6. The efficacy of treatment was estimated by MOF duration, the level of postoperative complications, and mortality.

**Results:** Patients with ANP complicated by MOF exhibited a simultaneous observation of a low level of expression of CD11a<sup>+</sup> and CD162<sup>+</sup> on immunocompetent cells, along with a 2-fold lower content of CD95<sup>+</sup> cells. This contributed to a decrease in the concentration of IL-6, accompanied by a slight increase in IL-4. A permanent decrease in the content of CD11a<sup>+</sup>, CD162<sup>+</sup> and CD95<sup>+</sup>-leukocytes simultaneously with a decrease in 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.

**Conclusion:** The imbalance in the cytokine regulation of the immune response occurs in patients with ANP complicated by MOF. Patients with an unfavorable disease course in the absence of IL-4 exhibit a progressive and excessive increase in plasma concentrations of IL-2 and IL-6.