

УДК 616.36-089.168-06:616.37-002:612.017.1

© О. О. ПІДМУРНЯК

Вінницький національний медичний університет

## Стан імунної системи організму при гострому післяопераційному панкреатиті після міні-інвазивних та лапаротомічних оперативних втручань на органах гепатобіліарної системи

О. О. PIDMURNIAK

Vinnytsia National Medical University

### STATE OF THE ORGANISM IMMUNE SYSTEM AT ACUTE POSTOPERATIVE PANCREATITIS AFTER MININVASIVE AND LAPAROTOMIC SURGICAL INTERFERENCES ON THE ORGANS OF HEPATIC-BILIARY SYSTEM

Проведено імунологічні дослідження у вибірці із 100 хворих із гострим післяопераційним панкреатитом після міні-інвазивних та лапаротомічних оперативних втручань. Для порівняння імунний статус було оцінено в 20 практично здорових осіб. Пацієнти основних та контрольної групи були порівнянні за віком, статтю та місцем проживання. Оскільки до даного фрагменту роботи не входило порівняння між основними групами, використовували описативний дизайн дослідження. Визначено, що у хворих на гострий післяопераційний панкреатит після проведених міні-інвазивних та лапаротомічних оперативних втручань на органах гепатобіліарної зони розвивається порушення імунного статусу у вигляді вторинного аутоімунного синдрому, що треба враховувати в комплексі лікувально-діагностичних та при проведенні профілактичних заходів. Цей стан може суттєво обтяжувати перебіг гострого панкреатиту. Розкриття сутності та ролі вторинного аутоімунного синдрому в патогенезі гострого панкреатиту дозволить розробити методи своєчасної діагностики, лікування та профілактики цього небезпечного для життя захворювання.

The immunology researches have been conducted in 100 patients with acute postoperative pancreatitis after miniinvasive and laparotomic surgical interferences. For comparison the immune status has been estimated in 20 healthy persons. Patients from the main and control groups have been compared on the age, sex and place of living. The descriptive design has been used as a comparison between 2 main groups. It has been determined that the immune disorder as a secondary autoimmune syndrome has been developed in patients with acute postoperative pancreatitis after miniinvasive and laparotomic surgical interferences on the organ of hepatic-biliary system, which should be taken into account in the diagnostic and treatment programs. Determination of background and a role of secondary autoimmune syndrome in the pathogenesis of acute postoperative pancreatitis allows to create the methods for timely diagnostic, treatment and prophylactic of this dangerous for life disease.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** Різноманіття форм та класифікацій гострого панкреатиту, в тому числі й післяопераційного, свідчить про відсутність єдиних уявлень щодо причин цього захворювання. До сьогодні остаточно не вирішено питання патогенезу гострого панкреатиту, недостатньо вивчені імунні порушення у хворих із післяопераційним панкреатитом [1, 2, 3, 4, 5]. У сучасній літературі є дані щодо значних змін з боку гуморальної та клітинної ланок імунітету, що погіршують перебіг захворювання [1, 5, 6]. Стандартна комплексна терапія не приводить до відновлення погіршеного стану імунної системи, що й обґрунтовує необхідність пошуку ефек-

тивних методів ранньої діагностики та лікування цих імунодефіцитних станів [1, 4, 5, 6, 7]. Останнім часом проблему гострого післяопераційного панкреатиту намагаються вирішити через розв'язання феномена спряженості імунітету, реакцій гіперчутливості та запалення.

Разом з тим, будь-яка місцева запальна реакція в організмі у разі своєї біологічної недоцільності є потенційно небезпечною при переході на системний рівень та розвитку системної запальної реакції. Особливо актуальним це питання може бути щодо підшлункової залози, яка є досить важливим транзитним органом місцевої запальної реакції, чому сприятимуть агресивний імунний статус, надлиш-

кове кровопостачання та близькість великих судинних стовбурів, густа лімфатична сітка та близькість грудної лімфатичної протоки, центр тулуба, наявність агресивного секрету та соку.

Будь-яка травма ПЗ або активація її сенсibiliзованих антитіл під час операції призводять до запуску ферментно-цитокінового каскаду та розвитку місцевої запальної відповіді, які в цей період клінічно проявляються за типом “ферментемії” (рання інтоксикація або панкреатогенна токсемія). У подальшому, при прогресуванні процесу через стадію місцевих гнійно-септичних клінічних проявів, ця місцева запальна реакція в ділянці ПЗ переходить в системну запальну відповідь за типом сепсису та провокує розвиток гострого післяопераційного панкреатиту.

Тяжкість загального стану хворого в ранньому післяопераційному періоді, яка зумовлена перенесеним оперативним втручанням, неможливість ентерального харчування, катаболічні процеси в організмі, психологічний стрес ще більше сприяють розвитку виражених порушень імунної системи.

Крім автоімунних порушень, що виражаються у вигляді появи антитіл до тканини ПЗ, у хворих на гострий та хронічний панкреатит доведена також клітинна сенсibiliзація до антигенів підшлункової залози, яка може бути причиною рецидивів хронічного панкреатиту.

**Мета роботи:** вивчення закономірностей змін імунологічних реакцій організму при гострому післяопераційному панкреатиті на підставі оцінки стану імунної системи для забезпечення підґрунтя для створення патогенетично обґрунтованої системи комплексного лікування та профілактики.

**Матеріали і методи.** Імунологічні дослідження проводили у вибірці із 100 хворих із гострим післяопераційним панкреатитом після міні-інвазивних та лапаротомічних оперативних втручань. Обстежених пацієнтів поділено на дві групи. У хворих 1-ї групи (60 пацієнтів, I основна група) проводились міні-інвазивні оперативні втручання, у хворих 2-ї групи (40 пацієнтів, II основна група) – лапаротомні операції. Для порівняння імунний статус було оцінено в 20 практично здорових осіб. Пацієнти основної та контрольної груп були зіставні за віком, статтю та місцем проживання. Оскільки до даного фрагменту роботи не входило порівняння між основними групами, використовували описовий дизайн дослідження. Імунологічне дослідження крові проводили в імунологічній та імунохімічній лабораторіях, за стандартними методиками визначали вміст у периферійній крові Т-лімфоцитів та їх різновидів за допомогою наборів моноклональних

антитіл, фагоцитарну активність, фагоцитарне число, проводили НСТ-тест спонтанний та стимульований, оцінювали рівень циркулюючих імунних комплексів, рівень імуноглобулінів класів М, А, G за традиційними методами розеткоутворення та радіальної дифузії за Манчині. Для комплексної оцінки ступеня порушень імунітету розраховували імунологічні індекси за Земсковим. При цьому визначали ступінь імунних порушень за формулою (показник хворого/показник норми – 1) x 100 %. Оцінку проводили за такими критеріями: 1–33 % – 1 ступінь порушень, 34–66 % – 2 ступінь порушень, більше 66 % – 3 ступінь, знак “-” – імунна недостатність, “+” – гіперфункція імунної системи. Статистичну обробку результатів проводили за рутинними методами варіаційної статистики [7]. Використовували пакети комп’ютерних програм Statistica 6.0 for Windows та QuattroPro 12.0 for Windows. Вірогідність різниці оцінювали за критерієм Стьюдента при рівні  $p < 0,05$ .

#### **Результати досліджень та їх обговорення.**

При гострому післяопераційному панкреатиті розвиток автоімунного процесу в усьому організмі, насамперед, пов’язаний із деструкцією тканини підшлункової залози, модифікацією антигенів та масивним надходженням їх у лімфогемоциркулярне русло, що призводить до виникнення неспецифічних імунних реакцій на власні тканини. При цьому причинами деструкції тканини підшлункової залози можуть бути травма залози із крововиливами в її тканину, перев’язка артерій, що кровопостачають залозу, підвищення тиску в протоках залози із розривом їх стінок, виконання панкреатикографій тощо.

Відповідно до цього, для досягнення мети дослідження нами було проведено вивчення клітинного імунітету, гуморального імунітету та факторів неспецифічної резистентності в пацієнтів основної групи та здорових осіб.

Результати вивчення клітинної ланки імунітету у хворих на ГПП представлені в таблиці 1.

Як видно з вищенаведеної таблиці, у хворих на ГПП виявляються помірні зміни у клітинній ланці імунітету, вони є подібними за рівнями Т-лімфоцитів та Т-супресорів, але більш значними – за показниками активних Т-лімфоцитів та Т-хелперів (II рівень імунних порушень). Зокрема, знижувався рівень Т-лімфоцитів (I рівень порушень), більшою мірою за рахунок хелперної ланки. Поряд з цим зменшувалась кількість активних форм лімфоцитів приблизно на 1/5 (також I рівень). Імунорегуляторний індекс (PI) зменшувався приблизно на 25 % в обох групах. Незначні зміни PI можна пояснити, на нашу думку, не таким суттєвим зниженням як

Таблиця 1. Показники клітинної ланки системи імунітету за даними імунологічного дослідження крові у хворих на ГПП у групах порівняння ( $M \pm m$ , n)

Показники, %	Здорові (n=20)	I основна група (n=60)		II основна група (n=40)	
		показник	рівень імунних порушень	показник	рівень імунних порушень
CD3 (Т-лімфоцити), %	48,6±3,44	51,8±1,75	I	51,1±5,02	I
CD3 (Т-лімфоцити), абс.	0,43±0,24	0,23±0,26	I	0,30±0,17	I
CD25 (Т-лімфоцити активні), %	27,4±1,12	18,3±0,11	II	17,11±1,12	I
CD25 (Т-лімфоцити активні), абс.	0,27±0,12	0,18±0,18	I	0,17±0,12	I
CD4 (Т-хелпери), %	34,2±3,19	35,0±6,74	II	33,52±4,75	I
CD4 (Т-хелпери), абс.	0,31±0,18	0,19±0,16	II	0,19±0,11	I
CD16 (природні кілери), %	0,13±0,05	0,07±0,07	I	0,08±0,07	I
CD16 (природні кілери), абс.	0,13±0,06	0,07±0,07	I	0,08±0,07	I
CD8 (Т-супресори), %	25,4±3,56	26,2±3,39	I	28,0±3,74	I
CD8 (Т-супресори), абс.	0,21±0,11	0,16±0,13	I	0,17±0,12	I
Імунорегуляторний індекс	1,78±0,13	1,33±0,11	I	1,29±0,11	I

Т-хелперів, так і Т-супресорів. Таким чином, у хворих на ГПП спостерігається послаблення клітинного імунного захисту за рахунок зниження кількості Т-лімфоцитів, їх активних форм, переважно Т-хелперної та, менше, Т-супресорної ланки, імунні порушення мають легкий (перший) ступінь.

При вивченні гуморальної ланки імунітету в обстежених хворих визначено таке (табл. 2).

В контрольній та основній групах обстежених хворих рівень В-лімфоцитів був помірно підвищеним (I рівень імунних порушень), відповідно, до 24,48 та 29,5 %. Більш суттєвим було підвищення рівня імуноглобуліну G (II рівень імунних порушень), відповідно, на 43,4 та 58,8 %. Зміни рівня імуноглобуліну M у контрольній та основній групах були на межі норми. Рівень імуноглобуліну A

Таблиця 2. Показники гуморальної ланки системи імунітету за даними імунологічного дослідження крові в обстежених хворих у групах порівняння ( $M \pm m$ , n)

Показник	Здорові (n=20)	I основна група (n=60)		II основна група (n=40)	
		показник	рівень імунних порушень	показник	рівень імунних порушень
CD20 (В-лімфоцити), %	18,9±6,38	17,3±2,95	I	20,6±10,35	I
CD20 (В-лімфоцити), абс.	0,16±0,10	0,10±0,01	I	0,11±0,11	I
Ig A, г/л	2,72±0,26	4,12±0,32	II	3,54±0,25	I
Ig M, г/л	1,32±0,11	1,49±0,11	0	1,21±0,14	0
Ig G, г/л	12,0±1,29	19,06±0,72	II	17,21±1,13	II
ЦІК, ум.од.	97,30±8,12	156,76±13,13	II	131,32±8,52	I

(секреторного) збільшувався в контрольній групі на 31,11 % (I рівень), в групі основній – на 52,59 % (II рівень імунних порушень). Це може бути розцінено як помірна гуморальна імунна відповідь на циркуляцію в крові хвороботворних антигенів з

обмеженою їх елімінацією із організму і можливим патогенетичним впливом на уражені тканини. Зростання концентрації ЦІК у хворих на ГПП також може свідчити про адекватність синтезу специфічних імуноглобулінів до антигенів, які над-

ходять в організм за рахунок активного запального процесу в підшлунковій залозі.

Результати дослідження стану факторів неспецифічної резистентності хворих на ГПП подано в таблиці 3.

Фагоцитарна активність клітин була підвищеною, що може свідчити про рівень природного захисту та достатні резервні можливості фагоцитозу. Спонтанний тест із нітросинім тетразолієм був незначно зниженим до I рівня імунних порушень,

**Таблиця 3. Показники факторів неспецифічної резистентності за даними імунологічного дослідження крові в обстежених хворих у групах порівняння (M±m, n)**

Показник, %	Здорові (n=20)	I основна група (n=60)		II основна група (n=40)	
		Показник	Рівень імунних порушень	Показник	Рівень імунних порушень
Фагоцитарна активність	12,3±4,81	45,3±17,06	I	48,4±13,06	I
Фагоцитарне число	81,4±4,06	3,9±1,10	I	4,5±0,53	I
НСТ-тест спонтанний	1,66±0,12	15,5±2,0	I	13,1±1,6	I
НСТ-тест стимульований	31,17±1,12	19,21±0,94	II	20,68±1,14	II
Резерв бактерицидної активності	19,30±0,70	9,67±0,33	II	10,25±0,26	II

однак більш значним було зниження стимульованого НСТ-тесту в обох групах хворих (II рівень). Згідно з цими показниками, виявлено значне зниження резерву бактерицидної активності клітин крові (2 рівень) – відповідно, 46,43 % в контрольній та 50,34 % – в основній групах.

Таким чином, у хворих на ГПП визначаються зміни неспецифічної резистентності за типом імунних порушень 1 та 2 рівнів. Незважаючи на мало-змінену фагоцитарну активність клітин периферичної крові, їх число було меншим, виявлено суттєві

зниження резерву бактерицидної активності та титру комплементу. Порівняно з іншими ланками імунного захисту (клітинним та гуморальним імунітетом) ступінь порушення цієї функції був дещо більшим.

Для проведення інтегральної оцінки імунного статусу ми вираховували комплексні імунологічні індекси, що представлено у таблиці 4.

У хворих на ГПП в обох групах був значно підвищеним індекс зсуву лейкоцитів. Лейкоінтоксикаційний індекс відповідав середньому ступеню

**Таблиця 4. Показники імунологічних індексів, обчислених за даними імунологічного дослідження крові в обстежених пацієнтів (M±m, n)**

Показник	I основна група, n=60	II основна група, n=40
Лейкоінтоксикаційний індекс	2,47±0,18	2,09±0,11
Індекс зсуву лейкоцитів	2,75±0,27	2,37±0,14
Лейко-Т-клітинний індекс	11,79±1,12	12,12±1,26
Лейко-В-клітинний індекс	17,01±1,68	16,28±1,93
Співвідношення Ig A до В-лімфоцитів	10,70±2,12	9,06±0,82
Співвідношення Ig M до В-лімфоцитів	4,18±0,71	2,94±0,29
Співвідношення Ig G до В-лімфоцитів	59,71±12,15	49,36±5,32
Співвідношення Ig A, M, G до В-лімфоцитів	74,59±14,92	61,36±6,16

інтоксикації, підвищеними також були лейко-Т- та лейко-В-клітинні індекси, суттєво зміненими були співвідношення імуноглобулінів різних класів та абсолютної кількості В-клітин у периферичній крові.

Вказані значні порушення інтегральних індексів більш об'єктивно можуть свідчити про наявність імунних порушень в організмі хворих на ГПП, незважаючи на такі порушення при оцінці окремих показників.

**Висновки.** У хворих на гострий післяопераційний панкреатит після проведених міні-інвазивних та лапаротомічних оперативних втручань на органах гепатобілірної зони розвивається порушення імунного статусу у вигляді вторинного аутоімунного синдрому, що треба враховувати в комплексі лікувально-діагностичних та при проведенні профілактичних заходів. Цей стан може суттєво обтяжувати перебіг гострого панкреатиту.

**Перспективи подальших досліджень.** Розкриття сутності та ролі вторинного автоімунного синдрому в патогенезі гострого панкреатиту дозволить розробити методи своєчасної діагностики,

лікування та профілактики цього небезпечного для життя захворювання. Необхідно також провести дослідження щодо застосування імуномодуляторів у комплексі лікувально-профілактичних заходів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Minimally invasive retroperitoneal pancreatic necrosectomy in the management of infected pancreatitis / R. Lakshmanan, S. G. Iyer, V. T. Lee [et al.] // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* – 2010. – Vol. 20, № 1. – P. 11–14.
2. Laparoscopic pancreatic resection: some benefits of evolving surgical techniques / Y. Nakamura, E. Uchida, T. Nomura et al. // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2009. – Vol. 16, № 6. – P. 741–748.
3. Choledochoduodenostomy: Is It Really So Bad? / W. M. Lepard, T. M. Shary, D. B. Adams, K. A. Morgan // *J. Gastrointest. Surg.* – 2011. – Vol. 15, № 5. – P. 754–757.
4. Penninga L. Pancreas-preserving total duodenectomy: a 10-year experience / L. Penninga, L. B. Svendsen // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2011. – № 4. – P. 111.
5. Expected and unexpected adverse events in the therapeutic endoscopy of the bile duct (ERCP): experience of a private national center in 1356 consecutive cases (1999-2008) / U. Yriberry, M. Salazar, Z. Monge [et al.] // *Rev. Gastroenterol. Peru.* – 2009. – Vol. 29, № 4. – P. 311–320.
6. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years / P. B. Cotton, D. A. Garrow, J. Gallagher, J. Romagnuolo // *Gastrointest. Endosc.* – 2009. – Vol. 70, № 1. – P. 80–88.
7. Nonprevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatographic pancreatitis by pancreatic stent after aspiration of pure pancreatic juice in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas / R. Harada, H. Kawamoto, H. Fukatsu, H. Kato et al. // *Pancreas.* – 2010. – Vol. 39, № 3. – P. 340–344.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

Отримано 12.09.11