

## ВИЗНАЧЕННЯ АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ В ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Б. Ф. Шевченко, О. М. Бабій, О. М. Татарчук, В. Є. Кудрявцева

Інститут гастроентерології НАМН України, м. Дніпропетровськ

## DETERMINATION OF THE PANCREATIC INFLAMMATORY PROCESS ACTIVITY IN CHRONIC PANCREATITIS

B. F. Shevchenko, O. M. Babiy, O. M. Tatchuk, V. E. Kudryavtseva

Серед різних механізмів пошкодження ПЗ найбільш значущим патогенетичним фактором панкреатиту є запалення. ХП спричиняють складні процеси системної запальної реакції, коли каскад патогенетично значущих сигналів повільно ускладнюється. Поряд з цим, уявлення про системні запальні реакції зумовлюють новий напрямок лікування і прогнозування перебігу ХП. Найбільш адекватним є принцип "чим раніше, тим краще", оскільки без сучасної корекції запальний процес стає необоротним [1, 2].

Типовою реакцією клітини у відповідь на пошкодження будь-якого генезу є дестабілізація цитоплазматичної мембрани з виходом вмісту за її межі. У відповідь відбувається активація клітин мононуклеарно-фагоцитарної системи з подальшим викиданням пулу синтезованих медіаторів запалення, до яких належить гетерогенна група низькомолекулярних пептидів — цитокинів [3]. Пусковим моментом в прогресуванні запального процесу є викидання з вогнища запалення в системний кровообіг помірної кількості цитокинів (як про-, так і проти-запальних). З одного боку, цей процес необхідний для запуску "гостро-запальної" відповіді, з іншого боку, порушення динамічної рівноваги в системі взаємодіюнь прозапальних (ІЛ-1, ФНП- $\alpha$  тощо) і протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокинів зумовлює їх накопичення у системному кровообігу і реалізацію їх деструктивних ефектів в організмі [1, 3].

ФНП- $\alpha$  — один з найбільш активних цитокинів, ключовий в про-

### Реферат

Обстежений 21 хворий з приводу хронічного панкреатиту (ХП) за різної активності запального процесу у підшлунковій залозі (ПЗ). У сироватці крові визначали вміст маркерів запалення: фактору некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), обчислювали співвідношення ФНП- $\alpha$ /ІЛ-10, а також активність еластази поліморфноядерних нейтрофільних гранулоцитів (ПНГ-еластази) в калі. Аналіз цих показників дозволяє оцінити активність запалення ПЗ у пацієнтів при ХП, що забезпечує підвищення ефективності діагностики й лікування до операції, зменшення частоти інтра- і післяопераційних ускладнень.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит; активність запального процесу; маркери запалення; хірургічне лікування.

### Abstract

There were 21 patients examined, who suffered chronic pancreatitis (CHP) in different activity of pancreatic inflammatory process. In the blood serum the contents of the inflammation markers was determined: tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-10 (IL-10), ratio TNF- $\alpha$ /IL-10 was calculated, as well as activity of elastase in feces. Analysis of these indices permits to estimate the activity of pancreatic inflammatory process in patients, suffering CHP, what secures rising of the preoperative diagnosis and treatment efficacy, as well as reduction of intra- and postoperative complications rate.

**Key words:** chronic pancreatitis; activity of inflammatory process; markers of inflammation; surgical treatment.

цесі запалення. Його синтезують нейтрофільні гранулоцити (НГ), моноцити/макрофаги, Т-лімфоцити. У низькій концентрації ФНП- $\alpha$  збільшує синтез адгезивних молекул на ендотеліальних клітинах, що дозволяє НГ прикріплюватися до стінки судин в місцях запалення. ФНП- $\alpha$  активує респіраторний вибух у НГ, спричиняє посилення клінінгової потенції фагоцитуючих клітин [4, 5]. Крім цитотоксичної функції захисту проти клітин пухлин, він активує НГ, Т- і В-лімфоцити, моноцити, а також хемотаксис. Цей цитокин є важливим гуморальним чинником неспецифічної резистентності, регулює функціонування захисних сил організму. У великій концентрації ФНП- $\alpha$  є важливим медіатором, що зумовлює виникнення ендотоксин-індукованого септичного шоку [4 — 6]. Підвищена продукція

ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 на тлі зменшення кількості Т-лімфоцитів-кілерів та збільшення кількості Т-лімфоцитів-хелперів спричиняє прогресування запальних змін, підвищує ризик формування післяопераційних ускладнень [7].

ІЛ-10 є ефективними інгібіторами запалення. Їх продукують Т-лімфоцити-хелпери II типу, макрофаги. ІЛ-10 мають потужний протизапальний, імуномодуючий, імуносупресивний ефект, регулюють інтенсивність запальних і регенераторних процесів, інгібують фіброз та атрофію в тканинах і органах травлення, зменшують антиген-презентувальну і цитокінпродукувальну активність макрофагів [4 — 8].

ПНГ відіграють важливу роль як клітини первинного захисту при запальних реакціях. Циркуючі ци-

токіни привертають ПНГ та стимулюють їх фагоцитарну активність. ПНГ використовують протеїнази для руйнування патогенів, одна з цих протеїназ — ПНГ—еластаза [9, 10].

Інтерес до еластаз пояснюється, насамперед, їх активною участю у перебігу запальних захворювань та високою клініко—діагностичною інформативністю визначення їх активності при багатьох патологічних процесах. Встановлена висока діагностична й прогностична цінність визначення активності еластаз при гострому і хронічному панкреатиті. Це зумовлене високою катаболічною активністю еластаз та широким спектром білків, схильних до протеолізу, які втрачають біологічні властивості під впливом цих ферментів [9 — 11]. Поява ПНГ—еластази попереджає появу С—реактивного протеїну при запальних процесах у ПЗ [11, 12]. Є підстави вважати, що еластази виходять на рівень нових маркерів, а в деяких ситуаціях є "золотим стандартом" під час діагностики гострого та/або хронічного запалення різної етіології [9, 10].

Мета дослідження: підвищити ефективність визначення активності запального процесу в ПЗ у хворих при ХП.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежений 21 хворий, якого з приводу ХП лікували у відділенні хірургії органів травлення у 2013 р. Вік пацієнтів від 35 до 63 років, у середньому ( $43 \pm 2,4$ ) року. Хворі розподілені на три групи залежно від активності запалення в ПЗ: у 8 хворих (I група) — ознак запалення не було; у 6 (II група) — виявлений не-

активний запальний процес — хронічна фаза; у 7 (III група) — активний запальний процес — гостра фаза. У контрольну групу включені 10 практично здорових осіб (донорів).

У пацієнтів вранці натщесерце забирали 5 мл крові з вени, у сироватці визначали вміст ФНП— $\alpha$  та ІЛ—10, обчислювали співвідношення ФНП— $\alpha$  / ІЛ—10. Визначали активність ПНГ—еластази в калі. На підставі аналізу активності ПНГ—еластази та співвідношення вмісту цитокінів встановлювали активність запального процесу в ПЗ при ХП. Активність ПНГ—еластази в калі визначали за даними імуноферментного аналізу (тест—набори фірми "Immundiagnostik"); концентрацію ФНП— $\alpha$  та ІЛ—10 у сироватці крові — імуноферментним методом (тест—набори фірми ЗАО "Вектор—бест", Новосибірськ). Метод ELISA оснований на кількісному визначенні антигену безпосередньо його пошарового зв'язування "сендвич" з специфічними до нього антитілами. Дослідження проводили відповідно до інструкцій для кожного тест—набору. Імуноферментний аналіз виконували за допомогою імуноферментного аналізатора "Stat Fax 303 Plus" (США).

Дані, отримані під час виконання роботи, з метою оптимізації математичної обробки вводили в базу даних, побудовану з використанням електронних таблиць Microsoft Excel. Статистична обробка результатів дослідження здійснена за методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0. Здійснювали параметричний метод (t—критерій Ст'юдена)

та) — за нормального розподілу ознак; відповідність розподілу ознак закону нормального розподілу перевіряли за методом Шапіто — Уїлка; в інших ситуаціях — непараметричний метод (U—критерій Манна — Уїтні). Різницю середніх значень показників вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі отриманих результатів встановлено, що у хворих I групи вміст ФНП— $\alpha$  та ІЛ—10 збільшений у 5,7 разу у порівнянні з таким у контрольній групі, співвідношення ФНП— $\alpha$ /ІЛ—10 збільшене, активність ПНГ—еластази зменшена.

У хворих II групи вміст ФНП— $\alpha$  в 10,2 разу перевищував такий у контрольній групі та в 1,8 разу — у хворих I групи ( $p < 0,05$ ), знижений рівень ІЛ—10 у порівнянні з таким у контрольній групі ( $p < 0,05$ ), співвідношення ФНП— $\alpha$ /ІЛ—10 достовірно збільшене у порівнянні з таким у хворих I групи та в контрольній групі; активність ПНГ—еластази збільшена.

У хворих III групи вміст ФНП— $\alpha$  збільшений у 20,1 разу в порівнянні з таким у контрольній групі, у 3,5 разу — у хворих I групи ( $p < 0,05$ ); зменшений вміст ІЛ—10 у порівнянні з таким у контрольній групі ( $p < 0,05$ ), співвідношення ФНП— $\alpha$ /ІЛ—10 достовірно збільшене у порівнянні з таким у контролі, хворих I і II групи; активність ПНГ—еластази значно підвищена (див. таблицю).

На підставі аналізу отриманих результатів визначені інтервали для характеристики активності запального процесу при ХП: без ознак запалення — активність ПНГ—еласта-

Зміни досліджених показників у хворих при ХП

Показник	Величина показника в групах ( $\bar{x} \pm m$ )			
	контрольній (n=10)	I (n=8)	II (n=6)	III (n=7)
ПНГ—еластаза, нг/мл	До 62	$32,25 \pm 6,37$	$75,5 \pm 3,53^{\#}$	$328,57 \pm 80,94^{\Delta\#}$
ФНП— $\beta$ , пг/мл	$2,20 \pm 0,81$	$12,6 \pm 2,98^{\cdot}$	$22,4 \pm 4,2^{\#}$	$44,3 \pm 17,91^{\#}$
ІЛ—10, пг/мл	$28,6 \pm 1,83$	$15,34 \pm 3,21^{\cdot}$	$10,8 \pm 0,8^{\cdot}$	$13,71 \pm 5,31^{\cdot}$
ФНП— $\beta$ /ІЛ—10	$0,08 \pm 0,02$	$0,83 \pm 0,16^{\cdot}$	$2,1 \pm ,2^{\#}$	$3,0 \pm 0,11^{\Delta\#}$

Примітка. Різниця показників достовірна у порівнянні з такими:  $\cdot$  — у контрольній групі;  $\#$  — у хворих I групи;  $\Delta$  — у хворих II групи ( $p < 0,05$ ).

зи менше 62 нг/мл, співвідношення ФНП— $\alpha$ /ІЛ—10 менше 1,1; за неактивного запального процесу в ПЗ — активність ПНГ—еластази — від 62 до 100 нг/мл, співвідношення ФНП— $\alpha$ /ІЛ—10 — від 1,2 до 2,5; за активного запального процесу в ПЗ — активність ПНГ—еластази понад 100 нг/мл, співвідношення ФНП— $\alpha$ /ІЛ—10 більше 2,6.

Наводимо клінічні спостереження.

1. Для визначення параметрів норми дослідження проведено у здорового добровольця А., 36 років, маса тіла 78 кг, без гастроентерологічних захворювань в анамнезі.

Активність ПНГ—еластази становила 53,2 нг/мл, вміст ФНП— $\alpha$  — 7,5 пг/мл, ІЛ—10 — 10,8 пг/мл, співвідношення ФНП— $\alpha$ /ІЛ—10 — 0,7, що відповідало нормі і свідчило про відсутність запалення у ПЗ.

2. Пацієнт К., 36 років, маса тіла 75 кг, госпіталізований в клініку, встановлений діагноз: посттравматична псевдокіста тіла ПЗ.

Активність ПНГ—еластази становила 20,0 нг/мл, вміст ФНП— $\alpha$  — 0,6 пг/мл, ІЛ—10 — 14,2 пг/мл, співвідношення ФНП— $\alpha$ /ІЛ—10 0,04, що свідчило про відсутність ознак активного запального процесу у ПЗ.

Здійснена операція: зовнішнє дренивання псевдокісти ПЗ під контролем ультразвукового дослідження (УЗД).

За відсутності ознак активного запального процесу у ПЗ виконане планове оперативне втручання без проведення передопераційної протизапальної терапії.

3. Пацієнт Б., 52 років, маса тіла 97 кг, госпіталізований у клініку, діагностований ХП у стадії ремісії, ускладнений постнекротичною псевдокістою тіла ПЗ (раніше виконані лапароскопія, дренивання черевної порожнини з приводу гострого панкреатиту).

Активність ПНГ—еластази становила 75,0 нг/мл, вміст ФНП— $\alpha$  — 15,6 пг/мл, ІЛ—10 — 6,8 пг/мл, співвідношення ФНП— $\alpha$ /ІЛ—10 — 2,3, що характерне для неактивного хронічного запального процесу у ПЗ.

Виконана операція: зовнішнє дренивання кісти тіла ПЗ під контролем УЗД.

Після операції контролювали залишкову порожнину (УЗД, фістулографія). При контрольному УЗД псевдокіста ПЗ не виявлена. Пацієнт виписаний для подальшого клінічного та УЗД динамічного нагляду.

3 приводу неактивного запального процесу у ПЗ виконане оперативне втручання без попередньої протизапальної консервативної терапії, що забезпечило позитивний результат у віддаленому періоді.

4. Пацієнт К., 35 років, маса тіла 64 кг, госпіталізований у клініку, встановлений основний діагноз: хронічний фіброзно—дегенеративний панкреатит у стадії загострення, ускладнений вірсунгокалькульозом з вірсунгодилатацією та холестазом.

Активність ПНГ—еластази становила 230,0 нг/мл, вміст ФНП— $\alpha$  — 41,5 пг/мл, ІЛ—10 — 11,8 пг/мл, співвідношення ФНП— $\alpha$ /ІЛ—10 — 3,9, що характерне для активного запального процесу у ПЗ.

До операції хворому проведена консервативна протизапальна терапія: вводили глюкозо—сольові розчини, антибактеріальні препарати, дексалгін, ренальган, гепатопротектори, інгібітори протонної помпи, інгібітори протеаз, L—лізину есцинат, актовегін, прокінетики, ферментно—замісні препарати, імуномодулятори (аутоцитокіноterapia).

Через 14 днів проведений лабораторний контроль. Активність ПНГ—еластази становила 66,3 нг/мл, вміст ФНП— $\alpha$  — 11,4 пг/мл, ІЛ—10 — 8,2 пг/мл, співвідношення ФНП— $\alpha$ /ІЛ—10 — 1,4, що характерне для неактивного запального процесу у ПЗ.

Виконана операція: інтрапаренхіматозна резекція головки ПЗ за Фреєм, продольна панкреатоеюностомія на виключеній за Ру петлі тонкої кишки, холецистоеюностомія, дренивання черевної порожнини та сальникової сумки. Перебіг післяопераційного періоду без ускладнень, шви зняті на 8—му добу.

5. Пацієнт Ш., 63 років, маса тіла 70 кг, госпіталізований у клініку, встановлений основний діагноз: ХП

у стадії загострення, недостатність зовнішньосекреторної функції ПЗ, постнекротична кіста головки ПЗ, вірсунгодилатація.

Активність ПНГ—еластази становила 570,0 нг/мл, вміст ФНП— $\alpha$  — 46,8 пг/мл, ІЛ—10 — 10,5 пг/мл, співвідношення ФНП— $\alpha$ /ІЛ—10 — 4,4, що характерне для активного запального процесу у ПЗ.

До операції хворому не проводили консервативну протизапальну терапію.

Здійснена операція: цистопанкреатоеюностомія на виключеній за Ру петлі тонкої кишки. Біопсія ПЗ. Під час операції запально—змінена тканина ПЗ розповзалася при її розсіченні, що супроводжувалося кровотечею. При накладанні швів анастомозу тканина ПЗ прорізувалася. Перебіг післяопераційного періоду ускладнений, протягом 5 днів відзначали виражений больовий синдром, який не усувався анальгетиками, на 8—му добу виникла неспроможність швів панкреатоеюноанастомозу, утворився абсцес черевної порожнини. Виконане дренивання абсцесу правої пахвинної ділянки під контролем УЗД.

За даними гістологічного дослідження підтверджений гострий панкреатит без ознак атрофії та фіброзу. Судини розширені, переповнені елементами крові. Виражений набряк паренхіми ПЗ.

Таким чином, наявність активного запального процесу у ПЗ потребувала проведення курсу протизапальної терапії з подальшим лабораторним контролем, що не було здійснено до операції. Оперативне втручання супроводжувалося інтра— та післяопераційними ускладненнями.

Отже, визначення активності ПНГ—еластази в калі, вмісту ФНП— $\alpha$  та ІЛ—10 у сироватці крові дозволяє встановити активність запалення ПЗ у пацієнтів при ХП, що забезпечує підвищення ефективності діагностики й лікування до операції, зменшення частоти інтра— і післяопераційних ускладнень при плановому хірургічному лікуванні.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Клименко М. В. Особенности цитокиновой реактивности при остром и хроническом панкреатите / М. В. Клименко // Укр. журн. хірургії. — 2013. — № 2 (21). — С. 16 — 24.
2. Domiguez—Munoz J. E. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeon / J. E. Dominguez—Munoz. — Oxford et al.: A. Blackwell Publ. Co., 2005. — 535 p.
3. Яцишин Р. І. Діагностичні перспективи визначення маркерів запалення у сечі у хворих на хронічний пієлонефрит / Р. І. Яцишин, І. С. Лисянська, Н. М. Коваль // Галиц. лік. вісн. — 2013. — № 4. — С. 66 — 68.
4. Пасиешвили Л. М. Состояние и роль цитокинового звена иммунитета в становлении и прогрессировании заболеваний пищеварительного канала / Л. М. Пасиешвили, М. В. Моргулис // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 3. — С. 8 — 11.
5. Царегородцева Т. М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова. — М.: Анахарсис, 2003. — 96 с.
6. Фрейдлин И. С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции / И. С. Фрейдлин // Иммунология. — 2001. — № 5. — С. 4 — 7.
7. Запорожченко Б. С. Иммунологическая реактивность у больных псевдокистами поджелудочной железы в различных условиях хирургического лечения / Б. С. Запорожченко, В. Г. Шевченко // Харк. хірург. школа. — 2012. — № 2(53). — С. 45 — 47.
8. Роль фактора некроза опухоли, интерлейкинов 4 и 10 в развитии и прогрессировании воспаления у больных хроническим панкреатитом / Т. И. Долгих, Н. В. Ширинская, Н. Г. Гордиенко, Т. Ф. Соколова // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2, № 4. — С. 40 — 43.
9. Яровая Г. А. Свойства и клинко—диагностическое значение определения эластазы из панкреатической железы и полиморфноядерных лейкоцитов / Г. А. Яровая // Лаб. медицина. — 2008. — № 6. — С. 34 — 41.
10. PMN—elastase in comparison with CRP, antiproteases and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis / W. Uhl, M. Buchler, P. Malfertheiner [et al.] // Pancreas. — 1991. — Vol. 6. — P. 253 — 259.
11. Хірургічне лікування захворювань підшлункової залози / Б. Г. Безродний, В. М. Короткий, І. В. Колосович, Р. А. Сидоренко. — К.: Валрус Дизайн, 2011. — 256 с.
12. Кукош М. В. Современные серологические маркеры острого панкреатита / М. В. Кукош, М. С. Петров, Н. В. Емельянов // Нижегород. мед. журн. — 2003. — № 3 — 4. — С. 115 — 120.

