



С. М. Чуклін¹, О. Б. Гранат²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Львівська обласна клінічна лікарня

Роль прозапальних цитокінів і молекул адгезії у виникненні судинних порушень і органної дисфункції у хворих на гострий панкреатит

Вступ. Захворюваність на гострий панкреатит (ГП) у світі зростає впродовж останніх років, головним чином через споживання алкоголю [10, 32].

Важкий ГП характеризується виникненням панкреонекрозу, місцевими ускладненнями та системною органною дисфункцією [1, 17] і становить близько 20,0 % усіх випадків ГП.

Незважаючи на успіхи в інтенсивній терапії, рання смертність від ГП залишається високою [5, 17].

Передчасна активація внутрішньоклітинних протеаз підшлункової залози відома як одна з найраніших подій у патогенезі ГП [28], але, крім процесів автоперетравлювання, важкість захворювання на початковій стадії ГП залежить від активування лейкоцитів [26] і синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) [9]. Різноманітні медіатори запального каскаду, зокрема, цитокіни [9], вільні радикали кисню [18], хемокіни [24], Ca²⁺ [12], фактор активації тромбоцитів [16], аденозин [30], субстанція Р [27], активування лейкоцитів [26] і ендотеліальних клітин [8, 33], ішемія підшлункової залози [20], визначені як важливі чинники в патогенезі гострого некротичного панкреатиту та його системних ускладнень.

Основна ланка в патогенезі ГП – перехід від місцевого запалення до системного, що зумовлює важкість перебігу захворювання. Медіатори запальної відповіді, яких синтезують активовані макрофаги, нейтрофіли та інші клітини організму, є визначальними у виникненні ССЗВ, що характеризує початкові стадії ГП, та у посиленні запальних змін у підшлунковій залозі й прилеглих

тканинах. Експериментальні та клінічні спостереження показують, що прозапальні цитокіни залучені до виникнення місцевих і, особливо, системних ускладнень у хворих на ГП [1, 5, 9].

Зміни у спланхнічних артеріях за гострого некротичного панкреатиту є наслідком вивільнення прозапальних цитокінів і вазоактивних медіаторів, які залучають до патологічного процесу лейкоцити й активують ендотелій судин. Усе це призводить до ендотеліальної і мікроциркуляторної дисфункції. Водночас вільні радикали кисню та експресія молекул адгезії спричинюють стаз у дрібних судинах. Порушення мікроциркуляції є важливим кроком від легкого (збережена мікроциркуляція, набряковий панкреатит) до важкого перебігу захворювання.

Після початку ГП збереження або нормалізація мікроциркуляції підшлункової залози може запобігти подальшому некрозу тканин, що сприяє зменшенню ускладнень і летальності.

Мета дослідження: визначити патогенетичну роль прозапальних цитокінів, молекул адгезії і E-селектину у виникненні судинних порушень і органної дисфункції у хворих на гострий некротичний панкреатит.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 53 хворих (жінок – 20, чоловіків – 33 у віці від 20 до 77 років) на ГП під час шпиталізації і 17 практично здорових осіб (контрольна група), тотожних за віком і статтю. Діагноз ГП ґрунтувався на результатах об'єктивного обстеження, біохімічних показниках (концентрація панкреатичної амілази і ліпази перевищувала референтні лаборатор-

ні показники більш ніж утричі), результатах ультрасонографічного обстеження і/або комп'ютерної томографії. У формулюванні діагнозу використовували Міжнародну класифікацію ГП, прийняту в Атланті (США) 1992 р. [6], із запропонованими змінами робочої групи з перегляду класифікації ГП, прийнятими 2007 р. й опублікованими 2008 р. [23]. У 25 хворих діагностовано набряковий ГП (легкий), у 28 – некротичний (важкий).

Органну дисфункцію оцінювали за шкалою SOFA [31]. Важкість панкреатиту хворих визначали за критеріями J. H. C. Ran-son [21].

Для визначення інтерлейкіну (ІЛ)-6 використали комерційний набір фірми „Boehringer Mannheim” (ФРН), ІЛ-18 – набір фірми „Medical and Biological Laboratories Co., Ltd” (Японія), міжклітинної молекули адгезії (ICAM-1) і Е-селектину – набори фірми „Diacclone” (Франція). Оптичну щільність вимірювали на стриповому імуноферментному аналізаторі Stat Fax 303+ (Awareness Technology, США).

Стандартні для хворих на ГП біохімічні показники визначали на аналізаторах Cobas e 411 (Roche Diagnostics Ltd, Швейцарія), HumaLyzer 3000 (Human GmbH, ФРН), COBAS INTEGRA 400 plus (Roche Diagnostics Ltd, Швейцарія).

Ультрасонографію виконували ультразвуковими апаратами SSA-660A XARIO (Toshiba Medical System, Японія), SonoAce 9900 (Samsung Medison, Республіка Корея). За оцінкою доплерівського спектра визначали кількісні параметри кровоплину в артерійних судинах:

- пікову систолічну швидкість кровоплину ($V_{\text{сист}}$) – максимальну швидкість кровоплину в судині в систолу;
- кінцеву діастолічну швидкість кровоплину ($V_{\text{діаст}}$) – максимальну швидкість кровоплину в судині в кінці діастолі;
- індекс периферійного опору (індекс резистентності, ІР) – відношення різниці пікової систолічної та кінцевої діастолічної швидкостей кровоплину до пікової систолічної швидкості: $IP = (V_{\text{сист}} - V_{\text{діаст}}) / V_{\text{сист}}$.

Протокол дослідження був схвалений університетською комісією з біоетики, відповідно до норм Гельсінської декларації; інформовану згоду отримано від усіх пацієнтів до початку дослідження.

Статистичне обчислення показників проводили непараметричними методами за допомогою стандартних комп'ютерних програм (Statistica Version 6, StatSoft, Inc.; SPSS Statistics 17.0, IBM) з визначенням середнього арифметичного (M), стандартного

відхилення (SD). Різницю між незалежними групами обчислювали за Mann-Whitney. Використовували також критерій χ^2 Pearson. Різницю вважали істотною при $p < 0,05$. Проводили також кореляційний аналіз Spearman із обчисленням R , дисперсійний аналіз (ANOVA).

Результати й обговорення. У хворих на ГП під час шпиталізації виявлено збільшення ІЛ-6 і ІЛ-18 у 12,11 і 2,02 рази відповідно (табл.1). Проте диференційованою оцінкою за окремими формами ГП констатовано істотне підвищення обох прозапальних цитокінів лише в разі гострого некротичного панкреатиту, тоді як ІЛ-18 достовірно не підвищувався у хворих на набряковий панкреатит. Водночас середні значення ІЛ-6 і ІЛ-18 у хворих на гострий некротичний панкреатит суттєво перевищували показники хворих із легким ГП у 4,25 і 1,84 рази відповідно.

Таблиця 1
Рівень інтерлейкінів 6, 18 ($M \pm SD$) у плазмі крові хворих на ГП, пг/мл

Досліджувані показники	Групи обстежених			
	Контроль (n = 9)	ГП	Набряковий ГП	Некротичний ГП
Інтерлейкін-6	33,76 ± 8,36 (n = 17)	408,84 ± 426,37*	150,37 ± 80,00*	639,61 ± 476,65**
Інтерлейкін-18	279,22 ± 106,87 (n = 9)	564,99 ± 283,14*	564,99 ± 283,14*	720,25 ± 271,65**

Примітки: * - істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$);

** - істотність різниці порівняно з легким ГП ($p < 0,01$).

ІЛ-6 є плейотропним цитокіном, який відіграє важливу роль у регуляції запальної відповіді. У крові ІЛ-6 зв'язується з різними білками, зокрема, С-РП, фрагментами комплементу С3b і С4b, розчинними рецепторами ІЛ-6 і 2-макроглобуліном. Ці циркулюючі комплекси можуть відігравати роль резервуара для ІЛ-6, який вивільняється з них під впливом відповідних сигналів і виявляє свої біологічні властивості [14, 15].

ІЛ-6 модулює як місцеве, так і системне запалення. Тому ІЛ-6 може призвести до виникнення органної дисфункції у хворих на ГП. Нами визначено, що рівень ІЛ-6 істотно корелював лише з виникненням печінкової дисфункції ($F=4,4953$; $p=0,04369$) у разі гострого некротичного панкреатиту, проте не залежав від її ступеня.

ІЛ-6 можуть продукувати клітини запалення в стінці судин. Він своєю чергою індукує експресію печінкових гострофазових субстанцій, у тому числі С-РП, г-фібриногену, ангіотензиногену [7].

Проте чіткого кореляційного зв'язку між рівнем ІЛ-6 і концентрацією С-РП в крові хворих на гострий панкреатит не спостерігалося.

Синтез ІЛ-6 підвищується у відповідь на ангіотензин ІІ, цитокіни, оксидативний стрес і ушкодження судин [2], а тому може брати участь у змінах спланхнічних судин у випадку ГП. ІЛ-6 синтезується клітинами в адвентиції судин і використовується як індикатор судинного запалення [7]. Iversen P. O. зі співавт. [13] досліджували вплив ІЛ-6 на судинний тонус у ізольованих людських артеріальних і венозних сегментах із різних органів. Вони виявили, що ІЛ-6 індукуює скорочення артеріальних (але не венозних) сегментів.

Відзначено особливості кореляційної залежності між концентрацією ІЛ-6 і змінами кровоплину в спланхнічних судинах: достовірна пряма кореляція з піковою систолічною швидкістю лише у верхній брижовій артерії ($R=0,502941$, $p=0,047063$), проте з індексом резистентності в усіх артеріях – загальній печінковій ($R=0,532845$, $p=0,033574$), селезінковій ($R=0,511125$, $p=0,043028$) і верхній брижовій ($R=0,563200$, $p=0,023107$).

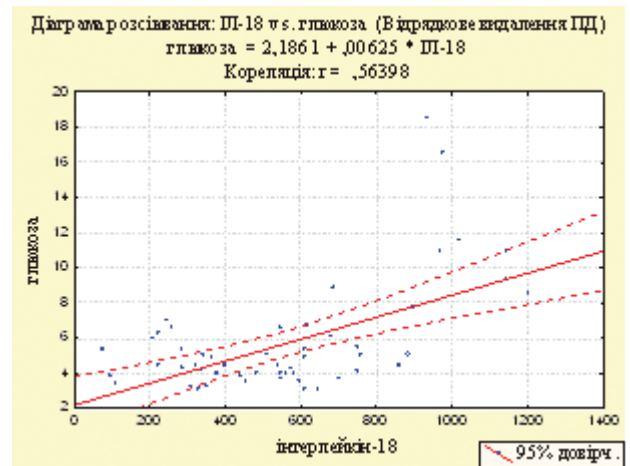
ІЛ-18 також є дуже потужним прозапальним цитокіном. Він призводить до активації нейтрофілів, синтезу вільних радикалів кисню, вивільнення цитокінів [4].

Концентрація ІЛ-18 достовірно залежала від оцінки за критеріями Ranson важкості перебігу ГП ($F=7,38330$; $p=0,00001$). Визначено, що рівень ІЛ-18 у хворих на ГП вірогідно корелює з виникненням легеневої ($F=12,03400$; $p=0,00107$), ниркової ($F=10,95100$; $p=0,00172$) і, особливо, метаболічної дисфункції ($F=52,4550$; $p<0,0001$). Спостерігалася істотна кореляційна залежність між концентрацією ІЛ-18 і виникненням синдрому поліорганної дисфункції ($F=22,98800$; $p=0,00001$), а також летальністю ($F=12,07700$; $p=0,00105$) у хворих на ГП. У цьому випадку визначений чіткий прямий кореляційний зв'язок між рівнем глюкози в крові та концентрацією ІЛ-18 ($R=0,396577$, $p=0,003283$; $r=0,563980$) (див. рисунок).

Доведено, що ІЛ-18 індукуює експресію ІЛ-6, ІЛ-8, ICAM-1 і матричних металопротеїназ у гладком'язових клітинах судин, ендотеліальних клітинах і макрофагах [11]. Тому ми визначили залежність між ІЛ-18 і ІЛ-6 у крові хворих на ГП, але не знайшли чіткої кореляційної залежності.

ІЛ-18 самостійно, через активування оксидативного стресу або матричні металопротеїнази, може змінювати функцію ендотеліальних клітин судин і спричинювати артеріальний вазоспазм [22].

Констатовано чітку пряму кореляційну залежність між концентрацією ІЛ-18 і змі-



Кореляційна залежність між концентрацією глюкози та інтерлейкіну-18 у крові хворих на гострий панкреатит.

нами кровоплину в спланхнічних судинах. Рівень ІЛ-18 достовірно корелював із піковою систолічною швидкістю в загальній печінковій артерії ($R=0,589102$, $p=0,016342$), селезінковій ($R=0,547865$, $p=0,028022$) і верхній брижовій артеріях ($R=0,504783$, $p=0,046131$), а також з індексом резистентності в загальній печінковій ($R=0,524375$, $p=0,037051$) та верхній брижовій ($R=0,573230$, $p=0,020271$) артеріях.

Оскільки ІЛ-18 [3] та ІЛ-6 [25] спроможні активувати ендотеліальні клітини до експресії молекул адгезії, у хворих на ГП визначали молекули адгезії – E-селектин і ICAM-1.

У процесах міграції лейкоцитів через ендотелій та їх адгезії важливу роль відіграє молекула адгезії E-селектину, яка експресується на поверхні активованих ендотеліальних клітин після прозапального стимулу. У разі панкреатиту підвищується також ек-

Таблиця 2
Рівень E-селектину і ICAM-1 ($M \pm SD$) у плазмі крові хворих на ГП, нг/мл

Досліджувані показники	Групи обстежених			
	Контроль (n = 9)	ГП	Набряковий ГП	Некротичний ГП
E-селектин	59,41 ± 23,87	142,12 ± 75,38* (n = 43)	109,22 ± 41,19* (n = 20)	170,74 ± 46,21** (n = 23)
ICAM-1	114,44 ± 20,04	207,53 ± 53,38* (n = 53)	183,36 ± 46,71* (n = 25)	229,11 ± 89,33** (n = 28)

Примітки: * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$);
 ♦ – істотність різниці порівняно з легким ГП ($p < 0,05$).

пресія ICAM-1 на нейтрофілах і моноцитах/макрофагах. Ці молекули адгезії є маркерами ендотеліальної дисфункції, а тому можуть відігравати суттєву роль у патогенезі ГП.

У хворих на ГП в крові під час шпиталізації виявлено підвищення розчинних молекул адгезії (табл. 2). Це особливо характерне для гострого некротичного панкреатиту і може свідчити про залучення цих молекул до пошкодження органів, що властиве для важкого перебігу ГП.

ICAM-1 є молекулою адгезії, яка експресується на ендотеліальних клітинах і опосередковує адгезію лейкоцитів до ендотелію та їх подальше проникнення в органи. Пригнічення ICAM-1 поліпшує мікроциркуляцію підшлункової залози і запобігає виникненню блискавичного запалення та некрозу [19, 29].

Концентрація ICAM-1 корелювала з виникненням у хворих на ГП ниркової ($F=60,974$; $p<0,00001$) і метаболічної ($F=10,226$; $p=0,00238$) дисфункції, а отже, й синдрому поліорганної дисфункції ($F=8,96540$; $p=0,00424$). Визначено, що вміст ICAM-1 вірогідно зворотно корелював із кількістю лімфоцитів ($R=-0,302387$, $p=0,029345$) у крові хворих на ГП, і прямо – з концентрацією креатиніну ($R=0,498830$, $p=0,000144$) та С-РП ($R=0,594060$, $p=0,025084$), що свідчить про участь ICAM-1 у процесах запалення та ураження нирок.

Виявлено достовірну залежність між концентрацією ICAM-1 і важкістю ГП за критеріями Ranson ($F=3,2831$, $p=0,0090$), а також між ICAM-1 і ступенем ниркової дисфункції за шкалою SOFA ($F=24,76300$, $p<0,00001$).

Водночас слід зазначити, що рівень ICAM-1 достовірно корелював зі змінами в кровоплинні у вісцеральних судинах, зокрема, з піковою систолічною швидкістю у загальній печінковій ($R=0,802061$, $p=0,000186$), селезінковій ($R=0,764581$, $p=0,000562$) і верхній брижовій ($R=0,768212$, $p=0,000509$) артеріях, а також з індексом резистентності ($R=0,527422$, $p=0,035770$; $R=0,608824$, $p=0,012315$; $R=0,736152$, $p=0,001148$ відповідно) у них.

Е-селектин синтезують клітини ендотелію внаслідок запального ушкодження тканини (наприклад інфікування), і він сприяє рекрутменту нейтрофілів з циркулюючої крові до місця ушкодження. Він опосередковує прикріплення нейтрофілів крові до запаленого ендотелію і переважно є в незначній кількості на ендотеліальних клітинах судин. Однак після стимуляції ендотелію, наприклад, цитокінами або деякими продуктами бактеріального розпаду, які активують фактор транскрипції NF- κ B, Е-селектин утворюється у великій кількості та експресується на клітинній поверхні.

За допомогою дисперсійного однофакторного аналізу з'ясовано, що рівень Е-селектину вірогідно корелює з виникненням легеневої ($F=29,9360$, $p<0,0001$), ниркової

($F=18,42400$, $p=0,00011$) і метаболічної ($F=13,56200$, $p=0,00068$) дисфункції у хворих на ГП, а також із виникненням синдрому поліорганної дисфункції ($F=24,15100$, $p=0,00001$) і летальністю ($F=4,302600$, $p=0,004437$). Концентрація Е-селектину також чітко корелювала з інфікуванням панкреонекрозу ($F=6,45560$, $p=0,01497$).

Вміст Е-селектину в плазмі крові хворих на ГП підвищувався відповідно до збільшення пунктів за критеріями Ranson ($F=7,3070$, $p=0,00004$).

Водночас рівень Е-селектину вірогідно прямо корелював з концентрацією глюкози ($R=0,348780$, $p=0,021893$) і С-РП ($R=0,654545$, $p=0,028865$).

Слід зазначити, що концентрація Е-селектину підвищувалася паралельно до зростання концентрації ІЛ-18 ($R=0,477189$, $p=0,001214$).

Одночасно констатовано, що рівень розчинного Е-селектину також може впливати на спланхнічний кровоплин у хворих на ГП, оскільки визначено істотну пряму кореляційну залежність між концентрацією Е-селектину і піковою систолічною швидкістю кровоплину в загальній печінковій ($R=0,838249$, $p=0,000095$) і селезінковій ($R=0,689902$, $p=0,004424$) артеріях, а також індексом резистентності в загальній печінковій ($R=0,710321$, $p=0,003002$) і верхній брижовій ($R=0,759862$, $p=0,001012$) артеріях.

Прозапальні цитокіни опосередковують ушкодження органів своєю дією на ендотелій судин і лейкоцити через підвищення експресії молекул адгезії, які своєю чергою призводять до ролінгу, адгезії, агрегації і трансміграції лейкоцитів у залучені тканини. Цитокіни стимулюють мембрани ендотеліальних клітин і викликають підвищення синтезу селектинів, які зв'язуються з лейкоцитами через відповідні рецептори. Це призводить до ролінгу лейкоцитів по стінках посткапілярних венул. Активація міжклітинних молекул адгезії (ICAM – intercellular adhesion molecule) і молекул адгезії судинних клітин (VCAM – vascular cell adhesion molecule) на ендотеліальних клітинах сприяє адгезії лейкоцитів до ендотелію судин і їх трансміграції у тканини. Клітини запалення реагують на початкові події вивільненням ферментів і активних форм кисню, які викликають ушкодження тканин.

Висновки. У хворих на ГП підвищується в крові рівень прозапальних цитокінів, молекул адгезії, Е-селектину, які спричиняють ендотеліальну дисфункцію і порушення мікроциркуляції. У разі гострого некротичного панкреатиту це зумовлює органну недостатність.

Список літератури

1. Acute pancreatitis: bench to the bedside / S. J. Pandol, A. K. Saluja, C.W. Imrie, P. A. Banks // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132. – P. 1127–1151.
2. Angiotensin II induces IL-6 expression and the Jak-STAT3 pathway in aortic adventitia of LDL receptor-deficient mice / A. I. Recinos, W. LeJeune, H. Sun [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2005. – Vol. 194. – P. 125–133.
3. A novel role for interleukin-18 in adhesion molecule induction through NF κ B and phosphatidylinositol (PI) 3-kinase-dependent signal transduction pathways / J. C. M. Morel, C. C. Park, J. M. Woods, A. E. Koch // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 37069–37075.
4. A role for IL-18 in neutrophil activation / B. P. Leung, S. Culshaw, J. Gracie [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – P. 2879–2886.
5. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan failure and death in acute pancreatitis / R. Mofidi, M. D. Duff, S. J. Wigmore [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2006. – Vol. 93. – P. 738–744.
6. Bradley E. L., 3rd A Clinically based classification system for acute pancreatitis / E. L. Bradley 3rd // *Arch. Surg.* – 1993. – Vol. 128. – P. 586–590.
7. Brasier A. R. The nuclear factor- κ B–interleukin-6 signalling pathway mediating vascular inflammation / A. R. Brasier // *Cardiovascular Research*. – 2010. – Vol. 86. – P. 211–218.
8. Chooklin S. Pathogenic aspects of pulmonary complications in acute pancreatitis patients / S. Chooklin // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2009. – Vol. 8. – P. 186–192.
9. Cytokines and organ failure in acute pancreatitis inflammatory response in acute pancreatitis / M. L. Malmström, M. B. Hansen, A. M. Andersen [et al.] // *Pancreas*. – 2012. – Vol. 41. – P. 271–277.
10. Ellis M.P. Acute pancreatitis and the influence of socioeconomic deprivation / M. P. Ellis, J. J. French, R. M. Charnley // *Br. J. Surg.* – 2009. – Vol. 96. – P. 74–80.
11. Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for atherogenesis / N. Gerdes, G. K. Sukhova, P. Libby [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2002. – Vol. 195. – P. 245–257.
12. Frick T. W. The role of calcium in acute pancreatitis / T. W. Frick // *Surgery*. – 2012. – Vol. 152. – Suppl.1. – P. 157–163.
13. Human cytokines modulate arterial vascular tone via endothelial receptors / P. O. Iversen, A. Nicolaysen, K. Kvernebo [et al.] // *Pflügers Arch.* – 1999. – Vol. 439. – P. 93–100.
14. Identification of α_2 -macroglobulin as a carrier protein for IL-6 / T. Matsuda, T. Hirano, S. Nagasawa, T. Kishimoto // *J. Immunol.* – 1989. – Vol. 142. – P. 148–152.
15. Interleukin-6 in the injured patients: Marker of injury or mediator of inflammation? / W. L. Biffl, E. E. Moore, F. A. Moore, V. M. Peterson // *Ann. Surg.* – 1996. – Vol. 224. – P. 647–664.
16. Miranda C. J. Recombinant human activated protein C as a disease modifier in severe acute pancreatitis: Systematic review of current evidence / C. J. Miranda, B. I. Babu, A. K. Siriwardena // *Pancreatology*. – 2012. – Vol. 12. – P. 119–123.
17. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis / M. S. Petrov, S. Shanbhag, M. Chakraborty [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139. – P. 813–820.
18. Oxidative and nitrosative stress in acute pancreatitis. Modulation by pentoxifylline and oxypurinol / J. Escobar, J. Pereda, A. Arduini [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 83. – P. 122–130.
19. Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy / E. Klar, K. Messmer, A. L. Warshaw, C. Herfarth // *Br. J. Surg.* – 1990. – Vol. 77. – P. 1205–1210.
20. Perfusion CT is superior to angiography in predicting pancreatic necrosis in patients with severe acute pancreatitis / Y. Tsuji, K. Hamaguchi, Y. Watanabe [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 45. – P. 1155–1162.
21. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis / J. H. C. Ranson, K. M. Rifkind, D. F. Roses [et al.] // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1974. – Vol. 139. – P. 69–81.
22. Rabkin S. W. The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease / S. W. Rabkin // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2009. – Vol. 6. – P. 192–199.
23. Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. Acute Pancreatitis Classification Working Group [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.pancreasclub.com/resources/AtlantaClassification.pdf>.
24. Role of CCL-2, CCR-2 and CCR-4 in cerulein-induced acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury / J. L. Frossard, S. Lenglet, F. Montecucco [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 2011. – Vol. 64. – P. 387–393.
25. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment / M. Romano, M. Sironi, C. Toniatti [et al.] // *Immunity*. – 1997. – Vol. 6. – P. 315–325.
26. Role of neutrophils in the activation of trypsinogen in severe acute pancreatitis / A. Abdulla, D. Awla, H. Thorlacius, S. Regnär // *J. Leukoc. Biol.* – 2011. – Vol. 90. – P. 975–982.
27. Role of protein kinase C in caerulein induced expression of substance P and neurokinin-1-receptors in murine pancreatic acinar cells / Y. H. Koh, R. Tamizhselvi, S. Mochhala [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2011. – Vol. 15. – P. 2139–2149.
28. Sah R. P. Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis / R. P. Sah, P. Garg, A. K. Saluja // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 28. – P. 507–515.
29. Specific therapy for local and systemic complications of acute pancreatitis with monoclonal antibodies against ICAM-1 / J. Werner, K. Z'graggen, C. Fernández-del Castillo [et al.] // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol. 229. – P. 834–840.
30. The acinar-ductal tango in the pathogenesis of acute pancreatitis / P. Hegyi, S. Pandol, V. Venglovecz, Z. Rakonczay Jr. // *Gut*. – 2011. – Vol. 60. – P. 544–552.
31. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine / J. L. Vincent, R. Moreno, J. Takala [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1996. – Vol. 22. – P. 707–710.
32. Yadav D. Natural history following the first attack of acute pancreatitis / D. Yadav, M. O'Connell, G. I. Papachristou // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107. – P. 1096–1103.
33. Zhu H. H. Serum inter-cellular adhesion molecule 1 is an early marker of diagnosis and prediction of severe acute pancreatitis / H. H. Zhu, L. L. Jiang // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18. – P. 2554–2560.

Стаття надійшла до редакції журналу 11.10.2012 р.

Роль прозапальних цитокінів і молекул адгезії у виникненні судинних порушень і органної дисфункції у хворих на гострий панкреатит

С. М. Чуклін, О. Б. Гранат

Основна ланка в патогенезі гострого панкреатиту – перехід місцевого запалення до системного, що зумовлює важкість перебігу захворювання. Порушення мікроциркуляції та ендотеліальна дисфункція є важливим кроком від легкого перебігу захворювання до важкого.

Обстежено 53 хворих на гострий панкреатит (28 – важкий, 25 – легкий). Визначали інтерлейкін-6, інтерлейкін-18, ICAM-1 і E-селектин у плазмі крові. Кровоплин у вісцеральних артеріях оцінювали за допомогою ультрасонографічної доплерографії.

З'ясовано, що у хворих на гострий панкреатит підвищується в крові рівень прозапальних цитокінів і молекул адгезії. Їх рівень корелює з виникненням органної дисфункції і порушеннями у спланхнічному кровоплині.

Ключові слова: гострий панкреатит, прозапальні інтерлейкіни, молекули адгезії, спланхнічний кровоплин, органна дисфункція.

The Role of Proinflammatory Cytokines and Adhesion Molecules in Vascular Disorders and Organ Dysfunction in Acute Pancreatitis Patients

S. Chooklin, O. Hranat

The main component in the pathogenesis of acute pancreatitis is the transition from local to the system inflammation that causes the severity of disease. Changes of microcirculation and endothelial dysfunction are an important step from mild to severe disease.

The study involved 53 acute pancreatitis patients (28 – severe, 25 – mild). We measured interleukin-6, interleukin-18, ICAM-1 and E-selectin in the blood plasma. Flow in the visceral arteries was assessed with the help of the Doppler sonography.

It was determined that the levels of proinflammatory cytokines and adhesion molecules increase in the blood of acute pancreatitis patients. Their level correlates with the organ dysfunction and disturbances in splanchnic blood flow.

Key words: acute pancreatitis, inflammatory interleukins, adhesion molecules, splanchnic blood flow, organ dysfunction.