

© В. І. ДЕСЯТЕРИК, В. В. ШАПОВАЛЮК, О. В. КОСИНСЬКИЙ, М. С. КРИКУН

ДЗ “Дніпропетровська медична академія МОЗ України”

ДУ “Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України”

## Імунний дисбаланс у патогенезі абдомінального сепсису при деструктивному панкреатиті

V. I. DESIATERYK, V. V. SHAPOVALIUK, O. V. KOSYNSKYI, M. S. KRYKUN

SI “Dnipropetrovsk Medical Academy of MPH of Ukraine”

SI “Ukrainian State Research Institute of Medical-Social Disability Problems of MPH of Ukraine”

### IMMUNE DISBALANCE IN ABDOMINAL SEPSIS AT DESTRUCTIVE PANCREATITIS

Абдомінальний сепсис є актуальною проблемою і частою причиною смерті пацієнтів хірургічних відділень та відділень інтенсивної терапії. В основі патогенетичної характеристики абдомінального сепсису лежить теорія імунного дисбалансу. Не всі ланки імунopatогенезу на сьогодні вивчені чітко. Проведено оцінку лікування 247 хворих із деструктивним панкреатитом та досліджено основні імунологічні показники. В результаті роботи було підтверджено розвиток імунологічного дисбалансу, формування вторинного імунodefіциту за Т-супресорним типом. Маркером декомпенсації системної запальної реакції можна вважати імунорегуляторний індекс.

Abdominal sepsis is an actual question and often leads to deaths patients in surgical units and ICU. The theory of immune disbalance is in the base of pathogenesis of abdominal sepsis. Today all parts of the immunological pathogenesis are not strictly determined. The results of treatment of 247 patients with severe pancreatitis were analyzed and main immunological parameters were investigated. There was established that severe pancreatitis promotes secondary immune insufficiency on T-suppressor type. The immune-regulatory index can be taken as the marker of systemic inflammatory response progression.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** Абдомінальний сепсис (АС), за даними численних наукових досліджень, залишається одним із життєво небезпечних і тяжких ускладнень у сучасній хірургії [1, 2]. Термін АС визначає патологічний синдром, який характеризується розвитком синдрому системної запальної реакції (ССЗР) при первинному деструктивному та вторинному інфекційному процесі в органах черевної порожнини або заочеревинного простору [2]. На думку більшості науковців, незалежно від причини, розповсюджений перитоніт призводить до ССЗР, яка при невідповідній імунній відповіді організму і є причиною розвитку АС [2, 3]. За останні п'ять років у всіх країнах світу спостерігається суттєве збільшення кількості хворих на АС [4]. Захворюваність на сепсис збільшується на 5–9 % щорічно [4]. У країнах Західної Європи кількість хворих із сепсисом складає 2–18 %, на септичний шок – 3–4 % від загальної кількості пацієнтів відділень інтенсивної терапії та реанімації [5]. АС супроводжується високою частотою життєво небезпечних ускладнень, які в 40–80 % пацієнтів є безпосередньою причиною летальних

випадків [4]. Летальність при тяжкому АС сягає від 43 до 78 % випадків, ще вищою (до 90 %) вона визначається при септичному шоці [5]. При генералізації інфекції зі розвитком синдрому поліорганної недостатності (СПОН) АС втрачає характеристики абдомінального, що потребує посиндромного лікування із значними матеріальними витратами та заздалегідь визначеним “сумнівним” результатом лікування [3, 6].

Найбільш точно патогенетичну характеристику ССЗР при розвитку АС, на даний час, надає теорія імунного дисбалансу [7]. Теорія імунного дисбалансу є фактичною асиміляцією різних патогенетичних теорій імунного дисбалансу, імунodefісії та “імунного хаосу”. Головною особливістю даної теорії є визначення переходу компенсованого ССЗР у декомпенсовану, патологічну стадію. При цьому в стадії компенсації ССЗР клінічна картина відображає і залежить від особливостей первинного вогнища запалення [7, 8]. Декомпенсація ССЗР призводить до виникнення основних клінічних варіантів генералізації інфекції – сепсису, тяжкого сепсису та септичного шоку. Теорія імунного дисбалансу пояснює різні варіанти клінічного пе-

ребігу в стадії компенсації ССЗР при різних збудниках інфекції у вогнищі запалення [8]. В стадії компенсованого ССЗР визначається захисна реакція із адекватною імунною відповіддю, яка лімітує даний патологічний процес.

Дисбаланс імунної відповіді організму не обмежує генералізацію інфекційного процесу, який перетинає умовну межу між ССЗР і сепсисом, що на довершення призводить до тяжкої органної дисфункції [3, 9]. Важливу роль у патогенезі АС відіграє неконтрольована імунітетом гіперпродукція прозапальних цитокінів [9]. Так, клітини імунної системи при мікробній інвазії та ендотоксемії починають активно виробляти про- і протизапальні цитокіни: інтерферони, інтерлейкіни, цитотоксичні та гемопоетичні білки [9]. Прогресування інфекційного процесу при АС невідповідно впливає на функціонування усіх органів і систем організму [10].

На даний час межа між компенсацією і декомпенсацією ССЗР чітко не окреслена, а їх перехід не має чітких імунологічних критеріїв, що потребує подальшого дослідження при діагностиці АС.

**Мета роботи:** визначити чутливий маркер імунного дисбалансу при декомпенсації синдрому системної запальної реакції у хворих на абдомінальний сепсис внаслідок деструктивного панкреатиту.

**Матеріали і методи.** В спеціалізованому міському центрі гострого панкреатиту клінічного закладу “Міська клінічна лікарня № 8” міста Кривий Ріг, який є клінічною базою кафедри хірургії, травматології та ортопедії ФПО Дніпропетровської медичної академії Міністерства охорони здоров'я України, за період з 2005 по 2014 рік було проліковано 247 хворих із гострим деструктивним панкреатитом (ДП). При гендерній оцінці обстеженої групи хворих визначалася переважна більшість (85 % пацієнтів) чоловічої статі. Середній вік хворих складав (48,5±2,3) року, із віковою категорією до 60 років у 80,1 % випадків. Ці дані збігаються з результатами інших досліджень про важливу соціально-економічну значимість проблеми лікування хворих на дану патологію [1, 3]. Найчастішою з визначених причин ДП у 221 (89,5 %) хворого було зловживання алкоголем і порушення режиму та стереотипу харчування. Відповідно до поставленої мети хворі на ДП були прямим методом розподілені на дві основні групи. В першій групі (109 (44,1 %)) хворих діагностувався компенсований ССЗР. Другу складали 138 пацієнтів із декомпенсованим ССЗР. Визначення чутливості імунологічних маркерів із отриманням вірогідних і репрезентативних даних потребува-

ло розподілу пацієнтів другої групи на три підгрупи за тяжкістю АС: ІА підгрупа – 69 (50 %) хворих із сепсисом внаслідок ДП; підгрупа ІВ із тяжким сепсисом – 52 (37,7 %) особи, і до ІС підгрупи увійшли 17 (12,3 %) пацієнтів із септичним шоком. Ступінь тяжкості стану і наявності СПОН при АС оцінювався за шкалами APACHE-II в групах і підгрупах хворих [7]. В І групі хворих при госпіталізації середній показник суми становив 7,6±0,4, в ІА підгрупі – 17,9±1,2, ІВ – 25,1±1,5 і ІС – 34,8±2,7 бала, що підтверджувало доцільність розподілу хворих ІІ групи на підгрупи за тяжкістю патологічного процесу ( $p < 0,05$ ). В якості критеріїв компенсації ССЗР і тяжкості АС використовували рекомендації міжнародної групи з дослідження сепсису [11].

У діагностичному алгоритмі використовували загально визначені клініко-інструментальні, біохімічні методи діагностики ДП із визначенням критеріїв АС. Крім цього, визначався рівень показника С-реактивного білка (СРБ), проводилася оцінка рівнів інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-10, Endo-Cab) у сироватці крові методом імуноферментного аналізу стандартними наборами “Вектор БЕСТ” і “HbtEn do-CabELISA (HyCultbiotechnology)”, із реєстрацією результатів за допомогою фотометра “Stat Fax 303+” [12]. Оцінку лімфоцитарної субпопуляції лімфоцитів проводили із використанням лімфоцитотоксичного тесту, моноклональними антитілами до CD3, CD19, CD4, CD8, CD16, CD25 молекул (метод “NIH USA”) [13]. Розраховувався імунорегуляторний індекс (ІРІ), за відношенням Т-хелперів до Т-супресорів (CD4+/CD8+), що вказувало на спрямованість імунного дисбалансу. Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) визначали за методом V. Naskova [14]. Усі вищевказані показники визначалися при госпіталізації, а їх референтні значення були отримані у 20 умовно здорових осіб групи контролю. Статистичну обробку отриманих даних проводили методами варіаційної статистики та кореляційного аналізу за стандартним пакетом програм “SPSS для Windows XP”.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Оцінка середнього показника рівня СРБ при госпіталізації ((57,83±13,4) мг/л) вказувала на вищий в 2,5 рази показник в ІІ групі пацієнтів при декомпенсованому ССЗР у хворих на АС, ніж в І групі ( $p < 0,01$ ). При цьому вірогідної різниці середніх показників у підгрупах ІА та ІВ не було ( $p < 0,05$ ). В підгрупі ІС при септичному шоці СРБ у 70,6 % визначався в 4 рази вищим, ніж при компенсованому ССЗР ((98,14±15,9) мг/л,  $p < 0,005$ ). Проведе-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

не дослідження субпопуляції лімфоцитів визначило у хворих із декомпенованим ССЗР (II група) втричі нижчий рівень вмісту Т-лімфоцитів, вдвічі нижчу кількість Т-хелперів на тлі майже незмінного середнього відсотка вмісту Т-супресорів у крові ( $p < 0,05$ ). В II групі хворих спостерігалось пригнічення активності клітинного імунітету за рахунок зменшення кількості лімфоцитів (Т-хелпери), що стимулюють імунну відповідь, при майже незмінній кількості лімфоцитів, які її пригнічують (Т-супресори). Ці зміни призводили до значного (на 29 %) зменшення загальної кількості лімфоцитів при декомпенсації ССЗР (табл. 1).

Слід зазначити, що середній показник співвідношення Т/В лімфоцити в II групі зменшився в 2,5 раза, що на тлі збільшення рівня CD19+ вдвічі вказувало на глибоку дисрегуляцію в імунній системі ( $p < 0,05$ ). Отже, у хворих II групи спостерігається пригнічення активності як клітинної, так і гуморальної ланок імуногенезу. Зростання показників ЦІК у 1,5 раза, порівняно із контролем, при

одночасному зменшенні Т-хелперної активності приводило до вірогідного зниження показника ІРІ, що вказувало на імунологічний дисбаланс ( $p < 0,05$ ). Зменшення показника ІРІ при одночасному збільшенні рівня ЦІК є однією з характерних імунологічних змін при декомпенованому ССЗР у хворих на АС.

Показники імунного статусу при госпіталізації в підгрупах обстежених хворих залежно від ступеня тяжкості АС наведені в таблиці 2.

За наведеними даними (табл. 2), зростання ступеня тяжкості АС у підгрупах хворих пригнічувало активність клітинного імунітету зі зменшенням на 46 % кількості лімфоцитів. Ці зміни призводили до зниження на 43 % при тяжкому сепсисі і на 65 % при септичному шоці співвідношення Т/В лімфоцитів,  $p < 0,05$ . Діагностувалося збільшення кількості лімфоцитів, які пригнічують імунну відповідь (Т-супресори) максимально в 2,5 раза при септичному шоці. Основною характерною особливістю імунологічних змін при АС у підгрупах

**Таблиця 1. Імунологічні показники в групах хворих на АС при госпіталізації**

Показник	Контрольна група (n=20)	Група I (n=138)	Група II (n=109)
Лімфоцити, $10^9/л$	3,69±0,9	3,95±0,4	1,07±0,2*
CD3+, $10^9/л$	0,67±0,4	0,97±0,7	0,87±0,8
CD4+, $10^9/л$	0,71±0,3	0,96±0,6	0,41±0,5*
CD8+, $10^9/л$	0,36±0,2	0,39±0,4	0,35±0,3
CD16+, $10^9/л$	0,38±0,2	0,47±0,8	0,43±0,4
CD19+, $10^9/л$	0,25±0,3	0,58±0,5	0,51±0,4*
Т/В-лімфоцити, відн. од.	2,78±0,5	2,86±0,5	1,12±0,3*
ІРІ, відн. од.	1,97±0,5	2,07±0,4	1,16±0,2*
ЦІК, од. опт. щільн.	3,42±0,3	5,26±0,7	5,94±0,8

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – вірогідність різниці імунологічних показників в I та II групах хворих на АС.

**Таблиця 2. Імунологічні показники при госпіталізації в підгрупах II групи**

Показник	Підгрупа ІА (n=69)	Підгрупа ІВ (n = 52)	Підгрупа ІС (n=17)
Лімфоцити, $10^9/л$	1,29±0,2	1,08±0,2	0,70±0,3
CD3+, $10^9/л$	0,94±0,5	0,85±0,4	0,62±0,7
CD4+, $10^9/л$	0,49±0,4	0,41±0,5	0,21±0,4
CD8+, $10^9/л$	0,27±0,3	0,36±0,3	0,67±0,4
CD16+, $10^9/л$	0,39±0,4	0,43±0,3	0,52±0,6
CD19+, $10^9/л$	0,40±0,4	0,49±0,4	0,71±0,5
Т/В лімфоцити	1,65±0,5	1,10±0,3	0,59±0,4
ІРІ, відн. од.	1,82±0,3	1,03±0,2**	0,31±0,2*
ЦІК, од. опт. щільн.	4,76±0,4	5,94±0,5	6,41±0,5*

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – різниця середніх імунологічних показників у підгрупах ІА і ІС у хворих на АС; \*\* –  $p < 0,05$  – різниця середніх імунологічних показників у підгрупах ІВ і ІС у хворих на АС.

хворих було вірогідне зниження в три рази показника IPI,  $p < 0,01$ .

Проведений кореляційний аналіз між дослідженими показниками імунного статусу та ступенем тяжкості АС визначив низку патогенетично важливих взаємозв'язків. Так, визначався значний позитивний взаємозв'язок між показниками в I та II групах IPI та показником бальної оцінки за шкалою APACHE-II ( $r = +0,50$  і  $r = +0,54$ , в I і II групі відповідно), помірний між показниками CD19+ і CD16+ у групах ( $r = +0,47$ ); достовірний значний зворотний взаємозв'язок між пулом CD8+ та рівнем IPI ( $r = -0,58$ ). Характерним для всіх підгруп II групи був міцний зворотний

взаємозв'язок між IPI та показником рівня ЦІК ( $r = +0,35$ ). У хворих підгрупи ІС визначався вірогідний міцний негативний взаємозв'язок між рівнем CD19+ та пулом CD4+ молекул ( $r = -0,35$ ). Зниження показника IPI при одночасному зростанні рівня показника ЦІК вказує на імунологічний дисбаланс і його важливу роль у патогенезі АС. Усе це характеризувало порушення імунорегуляторних механізмів в усіх підгрупах пацієнтів із розвитком вторинного імунодефіциту, за Т-супресорним типом.

Враховуючи важливу роль цитокінів в імунній регуляції, проведений їх аналіз у групах компенсованого і декомпенсованого ССЗР (табл. 3).

Таблиця 3. Показники цитокінів у групах хворих із компенсованим та декомпенсованим ССЗР

Показник	Контрольна група (n=20)	Група I (n=138)	Група II (n=109)
IL-6, пг/мл	21,78±11,4	53,72±14,7	113,15±32,4*
IL-10, пг/мл	28,61±16,9	144,25±41,5	118,51±39,4
Endo-CAb	126,73±25,3	445,17±110,9*	731,74±196,4*

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – різниця середніх показників цитокінів у групах хворих.

Рівень прозапального цитокіну (IL-6) у хворих із компенсованим ССЗР був в 2,6 рази вищим, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). У хворих при декомпенсації ССЗР (II група) середній показник IL-6 збільшувався вдвічі ((113,15±32,4) пг/мл), однак, за рахунок значного його коливання в підгрупах, ці зміни не були вірогідні ( $p < 0,05$ ). Вірогідною, в п'ять разів визначалася різниця середніх значень IL-6 між показниками в II групі і контролі (умовно здорових осіб), що відбивало тяжкість патологічного процесу ( $p < 0,05$ ). В підгрупі ІА у 57,9 % було підвищення рівня IL-6, тоді як у 58,8 % випадків у ІС визначалося його зниження. Ці дані відображають низьку специфічність даного цитокіну в діагностиці ступеня тяжкості АС. На відміну від показників IL-6, середні показники IL-10, який гальмує проліферативну активність Т-клітин і пригнічує активацію моноцитів, як у групах, так і контролі, вірогідно не різнилися ( $p < 0,05$ ). Однак визначалося зростання показників як при компенсованому, так і декомпенсованому ССЗР. Індивідуальні показники IL-10, як і IL-6, характеризувалися значною варіабельністю і не дозволяли вірогідно визначити ступінь тяжкості у хворих із сепсисом.

Показники Endo-CAb збільшувалися як при компенсованому в 3,5 ( $p < 0,05$ ), так і ще більше при декомпенсованому ССЗР, майже в 6 разів ( $p < 0,01$ ), порівняно із середнім рівнем у групі

контролю. Значні індивідуальні коливання показників у підгрупах не дозволили визначити відмінності як ступеня тяжкості, так і компенсації ССЗР ( $p < 0,05$ ). Спостерігалась тенденція до зменшення показників у підгрупі ІС, однак невірогідна ( $p < 0,05$ ). В I групі у 55,0 % пацієнтів із компенсованим ССЗР рівень показника Endo-CAb знаходився у межах референтних значень в контрольній групі. Отже, середні показники цитокінів в групах хворих вказували на тенденцію їх змін, але при цьому індивідуальні рівні значно коливалися в підгрупах, що вказувало на доцільність їх дослідження у кожного пацієнта в динаміці АС.

**Висновки.** 1. Отримані результати аналізу окремих показників дають підстави вважати, що прогресування синдрому системної запальної реакції при деструктивному панкреатиті призводить до розвитку абдомінального сепсису, який характеризується імунним дисбалансом із розвитком при тяжкому сепсисі вторинного імунодефіциту за Т-супресорним типом.

2. Імунорегуляторний індекс може служити маркером прогресування синдрому системної запальної реакції при деструктивному панкреатиті та вірогідно відображає ступінь тяжкості абдомінального сепсису ( $r = +0,54$ ,  $p < 0,01$ ).

3. Визначені в дослідженні середні показники інтерлейкінів 6, 10 та Endo-CAb у групах і під-

групах хворих на ДП вказували лише на тенденції змін, а індивідуальні рівні значно коливалися в підгрупах, що вказувало на доцільність їх дослідження у кожного пацієнта в динаміці лікування.

4. Багатогранність і складність патогенезу АС потребує подальшого дослідження особливостей імунологічного дисбалансу у зіставленні з інфекційним та іншими чинниками розвитку даної патології.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция, лечение / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – 2-е изд., доп. и перераб. – М. : ООО “Мед. информ. агентство”, 2010. – 352 с.
2. Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Intensive Care Units in Mainland China / Z. Jianfang, Q. Chuanyum, Z. Mingyan [et al.] // PLOS One. – 2014. – Vol. 16 (9). – P. 141–147.
3. Analysis of organ failure and mortality in sepsis due to secondary peritonitis / J. Hernández-Palazón, D. Fuentes-García, S. Burguillos-López [et al.] // Med Intensiva. – 2013. – № 37 (7). – P. 461–467.
4. Current standards of care in the management of patients with abdominal sepsis / P. Ihnát, M. Peteja, P. Vávra [et al.] // Rozhl. Chir. – 2015. – № 94 (6). – P. 234–237.
5. Кемеров С. В. Современные подходы и средства лечения абдоминального сепсиса и гнойного перитонита / С. В. Кемеров, Д. А. Степин // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2012. – № 4. – С. 36–40.
6. Monti G. Clinical aspects of sepsis: an overview / G. Monti, G. Landoni, D. Taddeo / Methods Mol. Biol. – 2015. – № 12 (37). – P. 17–33.
7. Мальцева Л. А. Абдоминальный сепсис: ключевые вопросы диагностики и интенсивной терапии / Л. А. Мальцева, Н. Ф. Мосенцев, Л. А. Летучая // Укр. журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва. – 2011. – № 4, т. 12. – С. 5–10.
8. Vollmar B. Pathophysiological basis of surgery-linked sepsis / B. Vollmar // Chirurg. – 2011. – № 82 (3). – P. 199–207.
9. Завада Н. В. Хирургический сепсис / Н. В. Завада, Ю. М. Гаин, С. А. Алексеев. – Минск, 2003. – 236 с.
10. Криворучко І. А. Хірургічне лікування хворих з приводу абдоминального сепсису / І. А. Криворучко, О. Ю. Усенко, С. А. Андреєщев // Клінічна хірургія. – 2014. – № 8. – С. 34–38.
11. Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper / Massimo Sartelli, Fausto Catena, Salomone Di Saverio [et al.] // World Journal of Emergency Surgery. – 2014. – № 9. – P. 16–21.
12. Косякова Н. И. Дисбаланс продукции цитокинов у больных тяжелым хирургическим сепсисом / Н. И. Косякова, С. В. Прохоренко, И. Р. Прохоренко // Иммунология. – 2005. – № 26 (5). – С. 319–321.
13. Матвійчук Б. О. Особливості імунних клітиннозалежних механізмів у пацієнтів з абдоминальним сепсисом / Б. О. Матвійчук, О. В. Лукавецький, В. Ю. Федоров // Харківська хірургічна школа. – 2013. – № 5 (74). – С. 82–85.
14. Камышников В. С. Справочник по клинко-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 2002. – 463 с.

Отримано 12.01.16