

УДК 616.37-002-097:616.155.34]-055.1/3

С.І. ІващукБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**РЕАКТИВНА ВІДПОВІДЬ
НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ
ПЕРИФЕРІЙНОЇ КРОВІ ТА
ІМУНОЛОГІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ
ОРГАНІЗМУ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ
ПАНКРЕАТИТ, ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ**

Ключові слова: гострий панкреатит, реактивна відповідь нейтрофілів, імунологічна реактивність.

Резюме. Метою даного дослідження є встановлення патогенезу і патогенетичних механізмів реактивної відповіді нейтрофілів та імунологічної реактивності організму хворих на гострий панкреатит, залежно від статі. Дослідження охоплювало 189 хворих, серед яких було 144 (76,2%) чоловіки і 45 (23,8%) жінок, з набряковою формою гострого панкреатиту. Показано, що імунологічні механізми розвитку гострого панкреатиту у жінок реалізуються через підвищення у 2 рази (на 91,80%) реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів, зростання адаптаційних можливостей імунної системи (неспецифічних факторів і механізмів протиінфекційного захисту) на 33,33% та збільшенням імунологічної реактивності на 53,87%. У чоловіків дезінтеграція імунологічних механізмів формування гострого панкреатиту супроводжується лімітуванням як аферентної, так й еферентної ланок імунологічного процесу (зниженням індексу співвідношення лімфоцитів і моноцитів на 50,76%), що призводить до збільшення частоти захворюваності та ускладнень гострого панкреатиту у 3,2 рази, за зниження активності мікрофагально-макрофагальної системи (зменшення індексу реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів на 38,20%) на тлі уповільнення чутливості імунокомпетентних клітин до імунної відповіді на етіологічний фактор (зростання індексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів на 16,38%).

Вступ

Впродовж останніх десятиліть зберігається тенденція до зростання захворюваності на гострий панкреатит (ГП), який є однією з найбільш актуальних і складних проблем гострої хірургічної патології органів черевної порожнини. Серед хворих на ГП переважають чоловіки (63-74%) і менша частка (23-47%) - жінки, що підтверджується і низкою досліджень [1, 2, 15]. Якщо до недавнього часу основне значення у виникненні та прогресуванні ГП пов'язували з пошкодженням ацинарних клітин та активацією ферментів підшлункової залози, то тепер все більше уваги стали приділяти значенню механізмів запуску імунних процесів, цитокінам, синдрому системної запальної відповіді, імунологічній реактивності організму хворих [10, 13, 16].

Важливою ланкою у розвитку ГП є реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів (НГ), які, одними з перших імунокомпетентних клітин (ІКК), зустрічають патогенні та умовно патогенні мікроорганізми, та надзвичайно чутливі щодо найменших змін гомеостазу, здатні швидко покинути

кровоносне русло та активно атакувати мікроби на інші генетично чужорідні тіла, речовини у будь-якому місці і в будь-який час. Поряд з тим, НГ не мають надійної системи регенерації мембран і тому вони гинуть при перевантаженні патогенними чи умовно патогенними мікроорганізмами [5, 9]. Активовані НГ секретують, поряд з продуктами гранул, широкий спектр доімунних та імунних цитокінів (цитокінів першого і другого порядку). Це дає НГ можливість не тільки впливати на стимуляцію активності інших ІКК, а, також, регулювати адаптивну специфічну імунну відповідь та формувати ефективний протиінфекційний захист.

Однак попри вагому функцію цієї популяції ІКК, не до кінця вивченими залишаються питання реактивної відповіді (на перших фазах захворювання) поліморфноядерних НГ периферійної крові хворих на ГП в системній запальній відповіді, залежно від статі, а тому, потребують подальших досліджень.

Поряд з тим, на тяжкість перебігу ГП значний вплив має також імунологічна реактивність

організму пацієнтів [10, 13, 16], тим паче, за ураження панкреатичної тканини, що призводить до зміни її антигенних властивостей, та запуску імунних процесів. До того ж, зміни імунологічної реактивності організму можуть бути суттєвим патогенетичним механізмом формування ХП чи розвитку деструктивного ГП [3, 4, 7, 11].

Проте, особливості дезінтеграції механізмів імунологічної реактивності організму хворих на ГП залежно від статі, залишаються недостатньо вивченими і потребують подальших досліджень.

Мета дослідження

Дослідити патогенетичні механізми реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові та імунологічної реактивності організму хворих на ГП, залежно від статі.

Матеріал і методи

Скринінг пройшло 189 хворих на ГП, які підписали інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні з наступним проведенням комплексу клінічно-лабораторно-діагностичних досліджень. Діагностику ГП проводили відповідно до чинного наказу МОЗ України "Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності "Хірургія" [6] та рекомендацій Європейських товариств щодо діагностики та лікування ГП [12, 14]. Серед обстежених було 144 (76,2%) чоловіки і 45 (23,8%) жінок. Вік пацієнтів становив у середньому $45,1 \pm 5,19$ року для чоловіків, $53,2 \pm 7,07$ року для жінок (від 23 до 77 років). Всі хворі мали набрякову форму ГП.

Розширений загально-клінічний аналіз крові виконували на гематологічному аналізаторі CELL-DYN 3700 SL ("Abbott Laboratories", США). Реактивну відповідь НГ оцінювали за розрахунковими показниками: індексом реактивної відповіді нейтрофілів, нейтрофільно-лімфоцитарним коефіцієнтом, індексом зсуву нейтрофілів і лейкоцитів, лімфоцитарно-гранулоцитарним індексом, індексом співвідношення нейтрофілів і моноцитів, за загальним показником реактивної відповіді нейтрофілів, лейкоцитарним індексом, індексом співвідношення лімфоцитів і моноцитів, за загальним показником співвідношення абсолютної кількості лейкоцитів і швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ), індексом неспецифічної резистентності [8].

Ефективність імунологічної реактивності організму хворих на ГП оцінювали за інтеграційними імуно-гематологічними показниками: індексами імунної і неспецифічної реактивності організму, алергізації, лімфоцитарним коефіцієнтом, лейкоцитарним і лімфоцитарно-гранулоцитарним індек-

сами, індексом співвідношення лімфоцитів до моноцитів, лімфоцитів до еозинофілів, нейтрофілів до моноцитів, еозинофілів до лімфоцитів, агранулоцитів до ШЗЕ, нейтрофільно-лімфоцитарним коефіцієнтом, індексом зсуву лейкоцитів і загальним індексом інтоксикації.

Статистичну обробку виконували за допомогою прикладних програм MYSTAT 12 (Systat Software Inc., USA) і Scout 2008 Version 1.00.01 (U.S.Environmental Protection Agency, США). Достовірність даних для незалежних вибірок розраховували за t-критерієм Student (при розподілі масивів близьких до нормальних), чи U-критерію Wilcoxon-Mann-Whitney (при нерівномірному розподілі). Аналіз якісних ознак - за критерієм 2. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Результати встановлення реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові жінок і чоловіків, хворих на гострий панкреатит, наведені у таблиці 1.

У жінок, хворих на ГП, реактивна відповідь НГ майже у 2 рази вища (на 91,80%), ніж реактивна відповідь НГ у чоловіків, хворих на ГП, що підтверджується значенням індексу співвідношення нейтрофілів і моноцитів, який у жінок, хворих на ГП, вище на 38,20%, що вказує на можливість різноспрямованості компонентів мікрофагально-макрофагальної системи, залежно від статі. При цьому у жінок, хворих на ГП, індекс зсуву нейтрофілів зростає на 92,10%, індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів - на 50,76%. Перераховані у табл. 1 показники реактивної відповіді НГ периферійної крові хворих на ГП жінок, свідчать про підвищення активації цієї популяції ІКК, що підтверджується зростанням неспецифічної резистентності на 33,33%.

Таким чином, у жінок, хворих на ГП підвищений рівень пристосування до хвороби та реактивна відповідь НГ, а також менша частота зустрічання ГП та кращий прогноз, ніж у чоловіків. Однак у жінок, навіть за підвищеного неспецифічного протиінфекційного захисту, передбачити сприятливий перебіг і прогноз можливо лише у тому випадку, коли буде формуватися імунологічна реактивність.

Провідними чинниками, що визначають перебіг і тяжкість будь-якого запального процесу, є ступінь ендогенної інтоксикації та імунна реактивність організму. Результати встановлення імунологічної реактивності організму хворих на гострий панкреатит, залежно від статі наведені у табл. 2.

Таблиця 1

Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові хворих на гострий панкреатит, залежно від статі

Показники	Одиниці виміру	Хворі на гострий панкреатит (n=189)		p
		Чоловіки (n=144 (76,19%) M±m)	Жінки (n=45 (23,81%) M±m)	
Індекс реактивної відповіді нейтрофілів	у.о.	0,378±0,04	0,725±0,06	<0,05
Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт	у.о.	5,83±0,47	5,34±0,45	>0,05
Індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів	у.о.	15,26±0,45	21,09±0,34	<0,001
Індекс зсуву нейтрофілів	у.о.	0,38±0,04	0,73±0,06	<0,01
Загальний показник реактивної відповіді нейтрофілів	у.о.	194,60±1,73	73,94±0,69	<0,001
Індекс зсуву лейкоцитів	у.о.	4,36±0,37	4,43±0,31	>0,05
Лейкоцитарний індекс	у.о.	0,17±0,02	0,19±0,02	>0,05
Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів	у.о.	2,62±0,17	3,95±0,19	<0,01
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс	у.о.	1,66±0,15	1,80±0,16	>0,05
Індекс співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ	у.о.	0,40±0,02	0,37±0,02	>0,05
Індекс неспецифічної резистентності	у.о.	0,24±0,02	0,32±0,03	<0,05

Таблиця 2

Загальна імунологічна реактивність організму хворих на гострий панкреатит, залежно від статі

Показники	Одиниці виміру	Хворі на гострий панкреатит (n=189)		p
		Чоловіки (n=144 (76,19%) M±m)	Жінки (n=45 (23,81%) M±m)	
Індекс імунної реактивності	у.о.	2,97±0,31	4,57±0,43	<0,05
Індекс неспецифічної реактивності	у.о.	0,24±0,02	0,32±0,03	<0,05
Індекс алергізації	у.о.	0,48±0,04	0,46±0,05	>0,05
Лімфоцитарний коефіцієнт	у.о.	0,172±0,07	0,187±0,09	>0,05
Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів	у.о.	2,62±0,17	3,95±0,19	<0,01
Індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів	у.о.	7,39±0,37	6,35±0,29	<0,05
Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт	у.о.	5,38±0,47	5,34±0,45	>0,05
Індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів	у.о.	15,26±0,45	21,09±0,34	<0,001
Індекс співвідношення еозинофілів і лімфоцитів	у.о.	0,135±0,02	0,157±0,03	>0,05
Індекс співвідношення агранулоцитів і ШЗЕ	у.о.	0,681±0,07	0,541±0,05	>0,05
Індекс зсуву лейкоцитів	у.о.	4,36±0,37	4,43±0,31	>0,05
Лейкоцитарний індекс	у.о.	0,17±0,02	0,19±0,02	>0,05
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс	у.о.	1,66±0,15	1,80±0,16	>0,05
Загальний індекс інтоксикації	у.о.	3,51±0,31	5,33±0,47	<0,05

Встановили, що імунологічна реактивність організму жінок, хворих на ГП, на 53,87% вище ($P < 0,05$) імунологічної реактивності чоловіків. А, враховуючи те, що рівень активності неспецифічних факторів і механізмів протиінфекційного захисту у цих пацієнток більше на 33,33%, то стає зрозумілим, що жінки хворіють у 3,2 рази рідше чоловіків. За іншими показниками імунологічної реактивності (індекс алергізації, лімфоцитарний індекс, нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт, індекс співвідношення еозинофілів і лімфоцитів, індекс співвідношення агранулоцитів і ШЗЕ, індекс зсуву лейкоцитів, лейкоцитарний індекс та лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс) чоловіки, хворі на ГП, не відрізняються суттєво ($P > 0,05$) від таких показників у жінок, хворих на ГП.

Зниження на 50,76% індексу співвідношення лімфоцитів і моноцитів у чоловіків, хворих на ГП, свідчить про лімітування не тільки аферентної ланки імунологічного процесу, а також й еферентного механізму, що сприяє збільшенню частоти захворюваності в чоловіків, та частішим ускладненням серед чоловіків, хворих на ГП. Зменшення значення індексу співвідношення нейтрофілів і моноцитів на 38,20% у чоловіків, хворих на ГП, вказує на зниження активності нейтрофілів у мікрофагально-макрофагальній системі імунної відповіді, що знайшло своє підтвердження у значенні індексу реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів (табл. 1).

Зростання індексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів у чоловіків, хворих на ГП, на 16,38%, порівняно з хворими жінками, відображає уповільнення чутливості ІКК до імунної відповіді на етіологічний фактор.

Таким чином, враховуючи складність і багатомірність проблеми ГП, наведені дані демонструють формування і розвиток даної недуги з позиції оцінювання реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів, а також імунологічної реактивності жінок, хворих на ГП, у порівняльному аспекті з такими показниками у чоловіків, хворих на ГП, що може пояснити вищу частоту захворюваності останніх взагалі, й у буковинській популяції, зокрема.

Визначені нами показники, імуно-гематологічні індекси і коефіцієнти дозволяють охарактеризувати провідну ланку (інтоксикація та імунологічна реактивність організму хворих) патофізіологічних процесів, власне, що тяжкість запальних захворювань будь-якої локалізації характеризуються інтоксикацією та імунологічною реактивністю. Саме порушення у системі імунітету (протимікробному захисті) є тканино- і системоутворюючими факторами розвитку подій

як на організменному, так і на популяційному рівні.

Висновки

1. Імунологічні механізми розвитку гострого панкреатиту у жінок реалізуються через підвищення у 2 рази (на 91,80%) реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів, зростання адаптаційних можливостей імунної системи (неспецифічних факторів і механізмів протиінфекційного захисту) на 33,33% та збільшенням імунологічної реактивності на 53,87%.

2. У чоловіків дезінтеграція імунологічних механізмів формування гострого панкреатиту супроводжується лімітуванням як аферентної, так і еферентної ланок імунологічного процесу (зниженням індексу співвідношення лімфоцитів і моноцитів на 50,76%), що призводить до збільшення частоти захворюваності та ускладнень ГП у 3,2 рази, а також зниженням активності мікрофагально-макрофагальної системи (зменшення індексу реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів на 38,20%) на тлі уповільнення чутливості імунокомпетентних клітин до імунної відповіді на етіологічний фактор (зростання індексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів на 16,38%).

Перспективи подальших досліджень

Встановлення можливих генетичних механізмів формування реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові та імунологічної реактивності хворих на гострий панкреатит, залежно від статі.

Література. 1. Бабінець Л.С. Хронічний панкреатит: діагностика і лікування, алгоритми динамічного спостереження лікарем загальної практики - сімейної медицини на засадах доказової медицини / Л.С. Бабінець // "Здоров'я України". - 2012. - №1 (23). - С. 61-63. 2. Возрастные аспекты и годовые хроноритмы частоты возникновения острого панкреатита: Материалы международного конгресса ["Медицинское образование в условиях глобализации рынка труда"], (Алматы, 12-13 сентября 2013 г.). / Министерство здравоохранения Республики Казахстан. - Казахстан, Алматы: Алматинский государственный институт усовершенствования врачей МЗ РК, 2013. - 387 с. 3. Имуноориентированная терапия в комплексном лечении острого панкреатита / И.Е. Верхулецкий, Н.А. Синепупов, Д.Н. Синепупов [и др.] // Укр. ж. хирургии. - 2011. - №4. - С. 154-160. 4. Иммунотерапия в комплексном лечении некротизирующего панкреатита, осложненного перитонитом / А.Я. Коровин, С.А. Залесный, В.А. Кулиш [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2011. - №4 (127). - С. 124-127. 5. Казмірчук В.С. Клінічна імунологія і алергологія / В.С. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. - Вінниця: Нова книга, 2006 - 528 с. 6. Наказ МОЗ України від 02.04.2010 №297 "Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності "Хірургія" / МОЗ. - К.: МОЗ, 2010. - Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100402_297.html. 7. Салиенко С.В. Иммунологические аспекты патогенеза острого деструктивного панкреатита и коррекция нарушенной рекомбинантным IL-2 / С.В. Салиенко, Е.В. Маркелова, Б.А. Сотниченко // Цитокины и воспаление. - 2006. - Том 5, №4. - С. 46-50. 8. Сипливый В.А.

Использование лейкоцитарных индексов для прогнозирования исхода перитонита / В.А. Сипливый, Е.В. Конь, Д.В. Евтушенко // Клін. хірургія. - 2009. - № 9. - С. 21-26. 9. Фагоцитарна і секреторна активність нейтрофілів і моноцитів периферійної крові пацієнтів із синдромом хронічної втоми / І.І. Сидорчук, Л.І. Сидорчук, С.А. Левицька [та ін.] // Клін. та експериментальна патол. - 2014. - Т. XIII, № 1 (47). - С. 126-128. 10. Alteration of peripheral blood lymphocyte subsets in acute pancreatitis / Mirosława Pietruczuk, Milena I Dabrowska, Urszula Wereszczynska-Siemiatkowska [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2006 - Vol. 12 (33). - P. 5344-5351. 11. Bhatnagar A. Immunological findings in acute and chronic pancreatitis / Bhatnagar A., Wig J.D., Majumdar S. // ANZ J. Surg. - 2003. - Vol. 73, #1-2. - P. 59-64. 12. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis: the position statement of the Italian Association for the study of the pancreas [on behalf of the Italian Association for the Study of the Pancreas Study Group] / R. Pezzilli, G. Uomo, A. Zerbi [et al.] // Dig. Liver Dis. - 2008. - Vol. 40(10). - P. 803-808. 13. Different profiles of cytokine expression during mild and severe acute pancreatitis / Zilvinas Dambrauskas, Nathalia Giese, Antanas Gulbinas [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2010. - Vol. 15. - P. 1845-1853. 14. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas. [on behalf of Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIc) Group] / R. Pezzilli, A. Andriulli, C. Bassi [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2013. - Vol. 19 (44). - P. 7930-46. 15. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency / B. Lindkvist // World J. Gastroenterol. - 2013. - Vol. 19(42). - P. 7258-7266. 16. Pezzilli R. Immunological Aspects of Acute Respiratory Distress Syndrome in Acute Pancreatitis / R. Pezzilli // Immuno-Gastroenterology. - 2013. - Vol. 2, Issue 2. - P. 104-108.

РЕАКТИВНЫЙ ОТВЕТ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЙНОЙ КРОВИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

С.И. Иващук

Резюме. Целью данного исследования есть установление патогенеза и патогенетических механизмов реактивного ответа нейтрофилов и иммунологической реактивности организма больных с острым панкреатитом, в зависимости от пола. Исследование охватывало 189 больных, среди которых было 144 (76,2%) мужчины и 45 (23,8%) женщин, с отечной формой острого панкреатита. Показано, что иммунологические механизмы развития острого панкреатита у женщин реализуются через повышение в 2 раза (на 91,80%) реактивного ответа нейтрофильных гранулоцитов, возрастание адаптационных возможностей иммунной системы (неспецифических факторов и механизмов противoinфекционной защиты) на 33,33% и увеличения иммунологической реактивности на 53,87%. У мужчин дезинтеграция иммунологических механизмов формирования острого панкреатита сопровождается лимитированием как аферентного, так и эферентного звена иммунологического процесса (снижением индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов

на 50,76%), что ведет к увеличению частоты заболеваемости и осложнений острого панкреатита в 3,2 раза, при снижении активности микрофагально-макрофагальной системы (уменьшение индекса реактивного ответа нейтрофильных гранулоцитов на 38,20%) на фоне замедления чувствительности иммунокомпетентных клеток к иммунному ответу на этиологический фактор (возрастание индекса соотношения лимфоцитов и эозинофилов на 16,38%).

Ключевые слова: острый панкреатит, реактивный ответ нейтрофилов, иммунологическая реактивность.

REACTIVE RESPONSE OF PERIPHERAL BLOOD NEUTROPHILIC GRANULOCYTES AND IMMUNOLOGICAL REACTIVITY OF THE PATIENT'S BODY WITH ACUTE PANCREATITIS DEPENDING ON SEX

S.I. Ivashchuk

Abstract. The purpose of this study is to investigate the pathogenic mechanisms of reactive response of peripheral blood neutrophils and immunological reactivity of the patients with acute pancreatitis depending on sex.

Materials and methods. The study covered 189 patients, among which there were 144 (76.2%) men and 45 (23.8%) women with the edematous form of acute pancreatitis. The reactive response of neutrophils and the effectiveness of the immunological reactivity of the patients with acute pancreatitis were assessed by the haematological indices and coefficients and by integration immune-haematological indices.

Results. It has been observed that the immunological mechanisms of acute pancreatitis in women are realized through 2 times (91.80%) increase of neutrophilic granulocytes reactive response, the adaptive capacity of the immune system (nonspecific factors and mechanisms of anti-infective defense) increase by 33.33% and increase of immunological reactivity by 53.87%. Disintegration of the immunological mechanisms of acute pancreatitis formation in men is accompanied by the limitation both of afferent and efferent links of immunological process (decrease in the index of lymphocytes and monocytes ratio by 50.76%), which leads to increased incidence of acute pancreatitis and complications 3.2 times, and decreased activity of microphage-macrophage system (the index reduction of neutrophilic granulocytes reactive response by 38.20%) with lower sensitivity of immunocompetent cells to the immune response to the causative factor (index ratio increase of lymphocytes and eosinophils by 16.38%).

Key words: acute pancreatitis, neutrophilic granulocytes, immunological reactivity.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol. 13, №4 (50). - P. 44-48.

Надійшла до редакції 17.09.2014

Рецензент – проф. І.І. Сидорчук

© С.І. Иващук, 2014