

ДИНАМІКА ЗМІН ПРОЗАПАЛЬНИХ І ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ, А ТАКОЖ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ПЕРОКСИДАЦІЇ КРОВІ У ХВОРИХ ЗА РІЗНИХ ТИПІВ ПСЕВДОКІСТ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

I. A. Криворучко, Н. М. Гончарова, С. А. Андреєщев, Т. П. Яворська
Харківський національний медичний університет МОЗ України

DYNAMICS OF CHANGES OF PROINFLAMMATORY AND ANTIINFLAMMATORY CYTOKINES, AS WELL AS SOME INDICES OF THE BLOOD PEROXIDATION SYSTEM, IN THE PATIENTS, HAVING VARIOUS PANCREATIC PSEUDOCYSTS TYPES

I. A. Kryvoruchko, N. M. Goncharova, S. A. Andreyeshchev, T. P. Yavorska

Хронічний панкреатит (ХП) належить до групи хронічних захворювань ПЗ різної, переважно запальної, природи, що характеризується фазово—прогресуючими вогнищевими, сегментарними або дифузними дегенеративними та деструктивними змінами її екзокринної частини, атрофією елементів і заміщенням їх фіброзною тканиною; змінами в протоковій системі ПЗ; утворенням кіст і конкрементів; порушенням екзокринної та ендокринної функцій різного ступеня. ХП — поліетіологічне захворювання ПЗ, яке виникає після атак гострого панкреатиту (ГП). Частота виявлення приблизно 30 на 100 000 населення [1]. В основі фіброзних змін у ПЗ при ХП як наслідку дії динамічного каскаду цитокінів, хемокінів, факторів росту тощо лежить порушення балансу між процесами синтезу та розпаду протеїнів екстрацелюлярного матриксу [2].

Важливе значення у патогенезі захворювань органів черевної порожнини та їх ускладнень мають цитокіни, зокрема, ІЛ, що отримали назву за здатність забезпечувати внутрішні зв'язки між різними видами лейкоцитів. Роль медіаторів запалення у патогенезі пошкодження ПЗ вивчають з початку 90—х років минулого століття. Проте, лише в останні роки встановлені складні взаємодії цитокінів з специфічними

Реферат

Дослідження проведені у 47 хворих, оперованих з приводу псевдокіст (ПК) підшлункової залози (ПЗ). Тип ПК ПЗ визначали за класифікацією А. D'Egidio, M. Schein (1991). З метою оцінки порушень імунного статусу визначали вміст у плазмі крові прозапальних і протизапальних цитокінів, зокрема, інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ—6, ІЛ—8, ІЛ—10, ІЛ—18, а також малонового діальдегіду (МДА) та активність глутатіонпероксидази (ГПО). Найбільш виражені зміни вмісту ІЛ—8 відзначали за ускладнених ПК ПЗ через 72 год після операції, що характеризувалися більш вираженим підвищенням його рівня в системному кровотоку, ніж у спланхнічному, за ПК ПЗ всіх типів і свідчило про обмежену здатність печінки забезпечувати кліренс цитокінів у цих хворих. Вміст ІЛ—18 і ГПО у сироватці крові за різних типів ПК ПЗ безпосередньо корелював з тяжкістю панкреатиту. Встановлений тісний кореляційний зв'язок між цими показниками за несприятливого прогнозу перебігу післяопераційного періоду.

Ключові слова: псевдокісти підшлункової залози; оперативне втручання; інтерлейкіни; глутатіонпероксидаза; патофізіологія.

Abstract

The investigation was performed in 47 patients, operated on for pancreatic pseudocysts (PP). The PP type was established in accordance to A. D'Egidio, M. Schein (1991) classification. The blood plasma contents of proinflammatory and antiinflammatory cytokines, including interleukins (IL): IL—6, IL—8, IL—10, IL—18, as well as malonic dialdehyde and activity of glutathionperoxidase, were determined for estimation of the immune state disorders. Mostly expressed changes in IL—8 content were registered in complicated PP in 72 h postoperatively, what was characterized by more expressed raising of its level in systemic blood flow, than in a splanchnic one, in all types of PP and witnessed a hepatic capacity to guarantee a cytokine's clearance in all the patients. The contents of glutathionperoxidase and IL—18 in the blood serum in various types of PP have correlated immediately with pancreatitis severity. Close correlative connection between these indices while unfavorable prognosis of postoperative period course was established.

Key words: pancreatic pseudocysts; operative intervention; interleukins; glutathionperoxidase; pathophysiology.

рецепторами клітин [3, 4] та їх стимулюючий вплив на проліферацію, диференціювання, міграцію ефektorних імуноткомпетентних клітин. При цьому один і той самий цитокін може справляти різноспрямований вплив залежно від його концент-

рації, типу специфічного рецептора на клітині та стану її активації.

ІЛ—18 (8,3 кДа), клонований у 1995 р., структурно подібний до ІЛ—1, справляє виражений вплив на активацію Т—лімфоцитів, в ряду імунорегуляторних медіаторів посідає

особливе місце, оскільки є одним з ключових цитокінів при формуванні вродженої і набутої імунної відповіді, диференціювання та функціональної активності макрофагів, дендритних клітин і Т-лімфоцитів. ІЛ-18 стимулює продукцію інтерферону- γ (ІФН- γ), фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), ІЛ-1, ІЛ-2, молекул адгезії, факторів апоптозу, що сприяє активації цитотоксичних Т-лімфоцитів, НК-клітин і формуванню ефективної протиінфекційної і протипухлинної імунної відповіді [5 – 8].

Оскільки ІЛ –18, як і деякі інші імунорегуляторні цитокіни, має плейотропність, його біологічні ефекти в деяких ситуаціях можуть бути небажаними або непередбачуваними. Так, в літературі є неоднозначні дані про здатність ІЛ –18 стимулювати Тх1 або Тх2 типу, а використання рекомбінантного ІЛ–18 при інфекційних або онкологічних процесах зумовлює стимуляцію продукції прозапальних цитокінів і молекул адгезії, що, поряд з ефектом стимуляції формування протективної імунної відповіді, може мати негативні наслідки, оскільки цей білок може спричинити запалення. Крім того, ІЛ–18 може стимулювати диференціювання Тх2, що продукують протизапальний ІЛ–4, це неоднозначно впливає на формування клітинної (протективної) імунної відповіді. В цілому, у зв'язку з різноманітною активністю цього цитокіну він бере участь не тільки у захисних реакціях організму, а й у патогенезі багатьох захворювань, що супроводжуються хронічним запаленням і деструкцією тканин. Доведена участь ІЛ–18 у формуванні таких патологічних станів, як хвороба Крона, ревматоїдний артрит, метаболічний синдром, алергія, діабет, атеросклероз тощо [5 – 7]. І все ж найбільш вираженою функцією ІЛ–18 вважають здатність стимулювати диференціювання Тх1 типу і продукцію ними ІФН- γ , що зумовлює активацію клітинної ланки імунної відповіді, і необхідне при інфекційних процесах (вірусних та бактеріальних). За даними експериментальних досліджень, експресія ІЛ–

18 та/або його рецепторів у хворих при абдомінальній інфекції прямо або через оксидантний стрес і матриксні металопротеїнази може пошкоджувати ендотелій судин і стимулювати міграцію та/або проліферацію їх гладеньком'язових клітин. Його взаємодія з протизапальним ІЛ–10 неоднозначна і недостатньо вивчена. ІЛ–10 є гомодимером з молекулярною масою 37 кДа, його продукують активовані лімфоцити, макрофаги і тканинні базофіли, він активується після зв'язування з рецепторами клітин високого ступеня споріднення.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дизайн дослідження схвалений етичним комітетом. Обов'язковою умовою включення у дослідження була поінформована згода учасників.

Дослідження проведені у 47 хворих віком від 26 до 59 років, у середньому 44,4 року, співвідношення чоловіків і жінок 8,4 : 1.

Тип ПК ПЗ визначали за класифікацією А. D'Egidio, M. Schein (1991). До I типу віднесені постнекротичні ПК ПЗ, що утворилися після епізоду ГП або травми ПЗ; до II типу — постнекротичні ПК ПЗ, що утворювались внаслідок атак ГП у хворих на ХП; до III типу — ретенційні кісти, що виникли при ХП внаслідок стриктури проток ПЗ та спричинили різні ускладнення захворювання [9].

У дослідження не включали пацієнтів з захворюваннями печінки (гепатит, цироз, рак), а також тих, у кого діагностували рак ПЗ, вторинну артеріальну гіпертензію, супутні ендокринні, аутоімунні, онкологічні захворювання, виражені порушення ритму серця і провідності, гострий інфаркт міокарда або інсульт, гостру ліво- або правошлуночкову недостатність, хронічну серцеву недостатність III стадії внаслідок кардіоміопатії, супутні психічні захворювання, наркоманію, алкоголізм.

Хворі розподілені на три групи. У 12 хворих (I—ша група) виявлені ПК ПЗ I типу, ускладнені нагноєнням та гострою кровотоцею в порожни-

ну кісти (у 2); у 16 хворих (2—га група) — ПК ПЗ II типу з ускладненим перебігом (у 12 — нагноєння, у 3 — кровотоца в порожнину кісти, в 1 — розрив кісти з кровотоцею у черевну порожнину); у 17 хворих (3—тя група) — ПК ПЗ III типу, що утворилися внаслідок фіброзно—дегенеративного панкреатиту, ретенційні ПК, розташовані переважно у головці та тілі ПЗ та ускладнені обтураційною жовтяницею (у 8), вторинною портальною гіпертензією (у 5), стенозом дванадцятипалої кишки (у 4). Групи хворих зіставні ($\chi^2 = 1,234$, $p > 0,05$).

Всім хворим проведено стандартне обстеження з використанням загально—клінічних лабораторних та інструментальних методів. Рівень у плазмі ІЛ–6, ІЛ–8, ІЛ–18 та ІЛ–10 визначали імуноферментним методом з використанням тест—систем виробництва "Bender Medsystems" (Австрія). Активність ГПО у крові досліджували на спектрофотометрі. Принцип методу: ГПО (КФ 1.11.1.9) каталізує реакцію окиснення відновленого глутатіону в присутності субстрату кумола, що є окиснювачем. Активність ферменту визначали за зменшенням кількості субстрату G—SH в кольоровій реакції на сульфгідрильні групи з реактивом Елмана (ДТНБ — 5,5—дитіобіснітробензойною кислотою) за довжини хвилі 412 нм [10]. Вміст МДА у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом за Л. І. Андреевою і співавторами (1988) в тесті з тіобарбітуровою кислотою.

Статистична обробка даних проведена за методами параметричної та непараметричної статистики з використанням пакета програм "Біостатистика" (Росія). Достовірність відмінностей між показниками визначали за двовибірковим t—критерієм Ст'юдента. Результати представляли у вигляді медіани (Me) з інтерквартильним розмахом (25 — 75—й процентиля). Для аналізу всієї виборки на однорідність використовували критерій χ^2 . Кореляційний аналіз проводили для оцінки зв'язку двох різних кількісних ознак за методом Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В усіх хворих відзначений ускладнений перебіг ПК ПЗ з відповідними клінічними проявами: у 23 — нагноєння, у 6 — кровотеча, у 8 — обтураційна жовтяниця, у 5 — вторинна портальна гіпертензія, у 4 — стеноз дванадцятипалої кишки. Всі хворі оперовані. З приводу ПК ПЗ виконані пункційно—дренувальні втручання під контролем ультразвукового дослідження (УЗД) — у 10 хворих, відкриті операції з зовнішнім дрениванням порожнини ПК та її біологічною тампонадою пасмом великого сальника, встановленням дренажів, виведених назовні, за типом "сендвіча" — у 4.

З приводу ПК ПЗ II типу пункційно—дренувальні втручання під контролем УЗД виконані у 14 хворих —

через інфікування порожнини кисти, у 2 — відкриті оперативні втручання з тампонадою порожнини внаслідок кровотечі в неї. У хворих за ПК ПЗ III типу після попередніх пункцій під контролем УЗД здійснені резекція вентральної частини головки ПЗ за Фреєм — в 11 хворих, субтотальна резекція головки ПЗ за Бернською методикою — у 3, цистодигестивне дренивання — у 3. Помер один хворий від арозивної кровотечі.

Характерною ознакою біохімічних змін, що спостерігали у хворих за різних типів ПК ПЗ, було значне підвищення активності ферментів (АлАТ, АсАТ) на тлі порушення білковосинтетичної функції печінки. Рівень ІЛ—18 був вищим у хворих 1—ї групи в 1,9 разу, 2—ї групи — в 1,2 разу, 3—ї групи — в 1,3 разу у порівнянні з таким у контролі (р

0,05) (табл. 1). Подібна тенденція відзначена і щодо ІЛ—6 та ІЛ—8 на тлі підвищення рівня ІЛ—10 — відповідно у 27,4 разу (за ПК ПЗ I типу), у 28,1 разу (за ПК ПЗ II типу) та у 21,4 разу (за ПК ПЗ III типу). Можливо, збільшення вмісту ІЛ—10 є наслідком зменшення продукції прозапальних цитокінів, що за ПК ПЗ триває. Разом з тим, рівень цього прозапального цитокіну у хворих за ПК ПЗ III типу був у середньому на 22% нижчим, ніж за ПК ПЗ I типу, та на 26,1% — за ПК ПЗ II типу. ІЛ—18 також відомий як фактор, що індукує ІФН— γ (IGIF). Він первинно охарактеризований як потенційний індуктор синтезу ІФН— γ T— і NK—клітинами. Незалежно від ІЛ—12, ІЛ—18, впливаючи на секрецію ІФН— γ , швидко активує клітини моноцитарно—макрофагальної системи, що

Таблиця 1. Клініко-лабораторна характеристика хворих, оперованих з приводу ПК ПЗ

Показник, контрольна величина	Величина показника в групах хворих (Ме (Q1 -Q3))		
	1-й (n=14)	2-й (n=16)	3-й (n=17)
Вік, років	43,6 (26 - 55)	45,4 (34 - 59)	44,2 (32 - 57)
Ч/Ж	12/2	12/4	14/3
ІМТ, кг/м ²	24 (21 - 28)	23 (21 - 26)	21 (20 - 26)
Лейкоцити, $\times 10^9$ в 1 л, 6,23 (5,2 - 8,5)	14,8 (12,1-18,7)*	9,7 (5,5-11,9)* ^Δ	8,2 (5,9-10,8)*
Амілаза, г/(ч \times л), 17,3 (14,5 - 24,7)	64,6 (60,2 - 73,8)*	48,7 (24,7 - 62,1)* ^Δ	24,8 (21,1-28,9)* [?]
Загальний білок, г/л, 75,6 (65,9 - 81,3)	63,1 (60,2 - 67,8)*	64,5 (63,3 - 69,4)*	65,2 (60,7 - 73,2)*
Загальний білірубін, мкмоль/л, 10,44 (9,1 - 16,2)	22,4 (14,8 - 34,2)*	27,2 (17,1 - 42,2)* ^Δ	44,8 (40,6-64,5)* [?]
АлАТ, МО/л 27,8 (12,4-37,8)	82,4 (36,7 - 94,8)*	45,2 (40,2-57,3)* ^Δ	44,8 (39,9-52,7)* [?]
АсАТ крові, МО/л, 29,44(14,2 - 35,6)	95,4 (87,8 - 102,1)*	97,2 (91,2-112,3)*	96,5 (92,4-105,6)*
Глюкоза, ммоль/л, 5,13 (4,1 - 5,9)	7,2 (5,6 - 12,4)*	9,2 (8,7 - 14,3)*	7,4 (7,1 - 12,3)*
Креатинін, мкмоль/л, 71,7 (64,2 - 98,4)	85,5 (78,1 - 115,3)*	89,5 (81,3 - 93,8)*	77,9 (62,6-89,7)* [?]
ІЛ-18, пг/мл, 235,7 (213,4 - 267,8)	438,4 (363,01 - 488,7)*	292,06 (256,45-305,2)* ^Δ	299,7 (247,6-324,7)*
ІЛ-10, пг/мл, 3,2 (0 - 8,6)	87,59 (64,97 - 111,7)*	89,76 (55,61 - 98,9)*	68,36 (33,37 - 85,2)*
ІЛ-18/ ІЛ-10, 3,7 (0-31,1)	5 (5,6 - 4,4)	3,3 (4,6 - 3,1)	4,4 (7,4 - 3,8)
ІЛ-6, пг/мл, 34,5 (2,1 - 45,3)	347,7 (214,5 - 424,2)*	238,4 (193,5 - 367,3)* ^Δ	214,6 (145,7-254,3)* [?]
ІЛ-8, пг/мл, 15,6 (3,8 - 22,1)	198,6 (178,2 - 212,4)*	99,02 (86,3 - 123,5)* ^Δ	87,8 (66,5-102,5)*
МДА, мкмоль/л, 2,11 (2,04 - 2,24)	5,04 (4,77 - 5,34)*	4,05 (3,45-5,1)* ^Δ	2,87 (2,45-3,11)* [?]
ГПО, мккат/г Ч Нь, 6,12 (5,89 - 6,22)	9,7 (8,91 - 12,1)	11,25 (8,67 - 13,6)	13,75 (12,1 - 16,8)

Примітка. Різниця показників достовірна у порівнянні з такими: * — у контролі; ^Δ — у хворих 1-ї групи; [?] — у хворих 2-ї групи (р<0,05).

Таблиця 2. Динаміка змін рівня ІЛ-8 в системному та спланхнічному кровотоку у хворих за наявності ПК ПЗ

Кровоток	Вміст ІЛ-8 за наявності ПК ПЗ типу, пг/мл ($\bar{x} \pm m$)					
	I		II		III	
	вихідний	через 72 год	вихідний	через 72 год	вихідний	через 72 год
Системний (ВПВ)	389,2 ± 44,3	412,3 ± 58,8*	224,8 ± 66,4	168,8 ± 32,7*	118,8 ± 16,7*	121,8 ± 32,2*
Спланхнічний (ВВ)	299,6 ± 55,7	384,2 ± 24,8*	115,8 ± 19,4	163,7 ± 23,4*	88,4 ± 16,3	108,4 ± 17,5*

Примітка. * - різниця показників достовірна у порівнянні з такими через 72 год після операції; ВПВ – верхня порожниста вена; ВВ – ворітна вена.

зумовлює активацію багатьох антибактеріальних, антипухлинних і антивірусних реакцій. Сам ІЛ—18 індукується стресовими сигналами (нейрогенного або бактеріального походження). Вважають, що індукване стресом вивільнення ІЛ—18 може спричинити активацію циклу ІФН— γ /ІЛ—18: слідом за першою хвилиною утворення ІФН— γ лімфоцитами, індукованого ІЛ—18, знов синтезований ІФН— γ , у свою чергу, стимулює моноцити/макрофаги, що сприяє підвищенню їх ІСЕ—активності, яка, зокрема, зумовлює утворення ІЛ—18. ІЛ—18 не тільки стимулює синтез ІФН— γ , а й модулює його функціональну активність. Експресія Fas—ліганда Тх 1 типу і NK—клітинами також відбувається під впливом ІЛ—18. З іншого боку, ІФН— γ бере участь в активації експресії самого Fas. Таким чином, ІЛ—18 самостійно (FasL) або за допомогою ІФН— γ (Fas) стимулює процеси апоптозу.

ІЛ—10, що продукують Тх2, вважають антагоністом деяких цитокінів. Так, ІЛ—10 пригнічує продукцію ІФН— γ Тх1. Крім того, він гальмує проліферативну відповідь Т—лімфоцитів на антигени і мітогени, а також пригнічує секрецію активованими моноцитами ІЛ—1 β , ІЛ—6 і ФНП— α . У той же час ІЛ—10 стимулює секрецію імуноглобулінів лімфоцитами, також може стимулювати синтез ІgE, що зумовлює гіперчутливість негайного типу. Дія на клітинний імунітет ІЛ—10 синергічна такій ІЛ—4. За різних патологічних станів рівень ІЛ—10 підвищується, при цьому вважають, що це підвищення є несприятливою прогностичною ознакою. ІЛ—10, потужний трансформуючий фактор росту— β , контролює фазу регенерації, зменшує фіброз і атрофію. Де-

тальне вивчення ефектів цитокінів може бути основою для розробки засобів для лікування ГП та ХП [11].

З метою оцінки аутоімунної активації ми визначали співвідношення рівня ІЛ—18/ІЛ—10. Збільшення цього інтегрального показника свідчило про переважання прозапальної активності, зменшення, відповідно, протизапальної активації. Співвідношення ІЛ—18/ІЛ—10 було зменшене в усіх хворих, незважаючи на те, що у хворих 1—ї групи рівень прозапальних цитокінів був значно вищим, ніж у контрольній групі. Отримані дані підтверджують гіпотезу про те, що при активації прозапального цитокіну ІЛ—18 і протизапального цитокіну ІЛ—10 можливе формування зв'язку між факторами ризику виникнення ускладнень у хворих за різних типів ПК ПЗ.

У 1988 р. Н. Rinderknecht вперше висунув гіпотезу, що в патогенезі панкреатиту та його ускладнень ключову роль відіграють лейкоцити, що продукують прозапальні цитокіни, а не ферменти ПЗ. Більшість клітин організму (гемопоетичні, ендотеліальні, фібробласти тощо) здатні продукувати цитокіни, які, в свою чергу, сприяють активації різних каскадних систем організму, в тому числі системи комплементу, фібринолізу, калікреїн—кінінової тощо. Всі ці фактори здатні спричинити гострі порушення в різних органах і системах організму. У попередніх дослідженнях нами встановлено, що зміни імунного статусу за ускладненого панкреатиту характеризуються комбінованим типом імунних розладів у 81,4% хворих з накопиченням імунних комплексів та порушенням елімінаційних систем (фагоцитоз) з формуванням метаболічної гіперактивності на тлі

пригнічення адгезивних властивостей ендотелію. Ми висунули гіпотезу, що посилення апоптотичної реакції та порушення обміну колагену, найбільші прояви яких спостерігають у термінальних стадіях захворювання, зумовлює преципітацію імунних комплексів на ендотелію дрібних судин, тобто, в місцях уповільненого кровотоку, при цьому збільшується кількість екстравакулярної рідини та вміст саме тих імунних комплексів, що не розчиняються, та спричиняють параліч макрофагів, що накопичуються в різних органах і тканинах, пошкоджуючи їх [12, 13]. Дослідження, проведені нами в 90—ті роки минулого століття, показали, що за тяжкої інтраабдомінальної інфекції виділяються численні медіатори запалення, які по системі ворітної вени потрапляють в печінку, стимулюючи вивільнення другої хвилі медіаторів [13]. З огляду на це, у хворих за різних типів ПК ПЗ нами вивчено динаміку змін рівня ІЛ—8 як у системному, так і спланхнічному кровотоку (табл. 2).

У хворих за наявності ПК ПЗ I типу як у системному, так і спланхнічному кровотоку рівень досліджуваного показника був істотно вищим, ніж в інших групах. Крім того, рівень ІЛ—8 в усіх групах значно перевищував вихідний у спланхнічному кровотоку через 72 год після операції та був ще більш підвищеним у системному кровотоку у порівнянні з таким у спланхнічному кровотоку за всіх типів ПК ПЗ, що, можливо, свідчило про обмежені можливості печінки забезпечувати кліренс цитокінів, зокрема, ІЛ—8 у цих хворих. ІЛ—8 належить до цитокінів прозапального каскаду, з яких він є найбільш раннім медіатором запалення (хемокіном). Основною

функцією є хемотаксичний та активуючий вплив на нейтрофільні гранулоцити (НГ), зокрема, він зумовлює дегрануляцію і стимуляцію лейкоцитів, активацію міграції фагоцитів в місце проникнення патогенного мікроорганізму та синтезу молекул адгезії. Як і інші цитокіни, ІЛ—8 є незмінною ланкою біологічної мультисистеми — мережі цитокінів, необхідної організму для здійснення міжклітинної взаємодії, та основою підтримання клітинного гомеостазу. Тому ІЛ—8 вважаємо не тільки маркером тяжкості перебігу панкреатиту, а й основним чинником активації системних запальних реакцій.

Встановлені достовірні кореляційні взаємозв'язки між вмістом ІЛ—18 і ІЛ—10 (табл. 3).

За даними дослідження, вміст ІЛ—18 і ГПО в сироватці крові пацієнтів при ХП безпосередньо корелює з тяжкістю захворювання. Деякі автори вважають ці показники прогностичними факторами тяжкості перебігу панкреатиту. Ключовим ферментом, що здійснює утилізацію активних форм кисню і продуктів пероксидації, є Se—залежна ГПО, що бере участь у двох лініях ферментного захисту клітин від оксидантного стресу [13] — в утилізації перекису водню та продуктів перекисного окиснення ліпідів (гідроперекисів жирних кислот) і перекисів інших речовин.

Встановлений тісний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ—18 і ГПО за несприятливого прогнозу перебігу післяопераційного періоду ($r=-0,87$, $p<0,01$).

Функцією ГПО є підтримання стабільної внутрішньоклітинної концентрації відновленого глутатіону. При цьому, у хворих І—ІІ групи спостерігали підвищення активності ферменту у порівнянні з такою у контролі у середньому на 56,5% ($p<0,001$), за ПК ПЗ ІІ і ІІІ типу — відповідно в 1,8 та 2,25 рази ($p<0,001$). Таке виражене підвищення активності ферменту може бути пов'язане з існуючим у спеціальній літературі припущенням про можливість його активації при накопиченні в середовищі його субстратів,

Таблиця 3. Внутрішньогрупові кореляційні зв'язки між рівнем ІЛ-18 та ІЛ-10 у крові хворих за наявності ПК ПЗ

ПК ПЗ I типу		
	ІЛ-18	ІЛ-10
ІЛ-18	1,0000	0,65, $p<0,05$
ІЛ-10	0,65, $p<0,05$	1,0000
ПК ПЗ II типу		
	ІЛ-18	ІЛ-10
ІЛ-18	1,0000	0,66, $p<0,05$
ІЛ-10	0,66, $p<0,05$	1,0000
ПК ПЗ III типу		
	ІЛ-18	ІЛ-10
ІЛ-18	1,0000	0,83, $p<0,01$
ІЛ-10	0,83, $p<0,01$	1,0000

насамперед, гідроперекисів жирних кислот [14].

Цитозольна ГПО відіграє основну протективну роль при формуванні оксидантного стресу, внутрішньоклітинна і тканинна активність цитозольної ГПО також впливає на активність апоптотичних шляхів фосфорилування протеїнази [15]. Важливою патогенетичною ланкою як ГП, так і ХП, незалежно від етіології, є оксидантний стрес, що виникає внаслідок пошкодження тканин. У крові значно підвищується рівень активних форм кисню (АФК) та інтенсивність перекисного окиснення ліпідів, відзначають виснаження запасів аскорбінової кислоти, що справляє антиоксидантний вплив. Основним джерелом АФК в організмі є НГ. За відсутності патологічного процесу вони містяться в крові в неактивному стані. Проте, як носії готового ефекторного потенціалу, здатні до його швидкої реалізації, НГ активно включаються в патогенетичні механізми запалення [16]. При стимуляції НГ відбувається "респіраторний вибух". Цей термін відображає швидку зміну метаболізму НГ з активацією внутрішньоклітинної мієлопероксидази, збільшенням споживання і окиснення глюкози, поглинанням кисню і генерацією АФК: супероксидного аніон—радикалу, перекису водню, гідроксильного радикалу і вільного кисню. Протягом секунд після активації НГ продукція АФК у них збільшується більш ніж у 100 разів. Хоча локальна генерація АФК в ПЗ не спричиняє виникнення панкреа-

титу, вона зумовлює швидку загибель культури ацінарних клітин ПЗ в пробірці. Отже, АФК не відіграють етіологічної ролі при виникненні панкреатиту, а відображують активацію НГ під впливом системи комплекменту, активованого виходом таких ферментів ПЗ, як трипсин. Системна активація НГ зумовлює прогресування панкреатиту та виникнення ускладнень, зокрема, ураження легень.

Активовані НГ виробляють велику кількість різних біологічно активних речовин, що взаємодіють з тромбоцитами та ендотеліальними клітинами. Внаслідок цього виникають відповідні зміни гомеостазу, а також підвищення проникності стінки судин, збільшення кровопостачання органів і тканин. З одного боку, віднайдені НГ АФК і лейкоцитриєни спричиняють агрегацію тромбоцитів, з іншого боку, продукти активації тромбоцитів, зокрема, серотонін, адреналін, трифосфат тощо, підсилюють адгезивні властивості НГ. Присутність тромбоцитів індукує хемотаксис НГ, а також генерацію ними АФК.

Ми встановили, що вміст ІЛ—18 і активність ГПО у сироватці крові при ПК ПЗ різного типу безпосередньо корелюють з тяжкістю стану хворих, а одночасне зниження активності ГПО і підвищення рівня ІЛ—18 на 30% і більше у порівнянні з показниками, що реєстрували напередодні, пов'язуємо з несприятливим прогнозом ($r=-0,87$, $p<0,01$). На нашу думку, це свідчить про глибоку депресію системи антиоксидантно-

го захисту, виснаження її резервів внаслідок активації перекисного окиснення ліпідів і оксидантного стресу.

Таким чином, отримані нами дані підтверджують гіпотезу про те, що активація прозапального цитокіну ІЛ—18 і протизапального цитокіну ІЛ—10 на тлі змін активності

ГПО в сироватці крові зумовлює виникнення ускладнень, визначення цих показників дозволяє прогнозувати їх появу у хворих за різних типів ПК ПЗ.

ЛІТЕРАТУРА

- Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis / K. Shimizu // *J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 43, N 11. — P. 823 — 832.
- Обоснование новых подходов и комплексной патогенетической терапии больных хроническим панкреатитом / Л. Б. Лазебник, Л. В. Винокурова, Е. А. Дубцова [и др.] // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* — 2011. — № 7. — С. 3.
- Mutation scan of a type 1 diabetes candidate gene: the human interleukin—18 binding protein gene / R. L. Nolsoe, F. Pociot, D. Novick [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2003. — Vol. 1005. — P. 332 — 339.
- An IFN—gamma—IL—18 signaling loop accelerates memory CD8+ T cell proliferation / Y. Iwai, H. Hemmi, O. Mizenina [et al.] // *PLoS One.* — 2008. — Vol. 3, N 6. — P. 2404.
- Golab J. Interleukin 18 ~ interferon gamma inducing factor—a novel player in tumour immunotherapy / I. Golab // *Cytokine.* — 2000. — Vol. 12. — P. 332 — 338.
- Reduced interleukin—18 levels in BAL specimens from patients with asthma compared to patients with sarcoidosis and healthy control subjects / L. P. Ho, M. Davis, A. Denison, F. T. Wood // *Chest.* — 2002. — Vol. 121, N 5. — P. 421 — 426.
- Xiang Y. IL—18 binding and inhibition of interferon gamma induction by human poxvirus—encoded proteins / Y. Xiang, B. Moss // *Proc Natl. Acad. Sci. U S A.* — 1999. — Vol. 96. — P. 11537 — 11542.
- Mahmoud R. A. Increased serum levels of interleukin—18 in patients with diabetic nephropathy / R. A. Mahmoud, S.A. el—Ezz, A.S. Hegazy // *Ital. J. Biochem.* — 2004. — Vol. 53. — P. 73 — 81.
- D'Egidio A. Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implications / A. D'Egidio, M. Schein // *Br. J. Surg.* — 1991. — Vol. 78, N 8. — P. 981 — 984.
- Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы организма и уровня перекисного окисления липидов / Н. Г. Щербань, Т. В. Горбач, Н. Р. Гусева [и др.]. — Х., ХГМУ, 2004. — 36 с.
- Raised interleukin—10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome / A. Malarstig, P. Eriksson, A. Hamsten [et al.] // *Heart.* — 2008. — Vol. 94. — P. 724 — 729.
- Гончарова Н. М. Особливості хірургічного лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту з урахуванням якості життя: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. М. Гончарова. — Х., 2012. — 20 с.
- Гнойный перитонит: патофизиология и лечение; под ред. А. Я. Цыганенко. — Х. Контраст, 2002. — 280 с.
- Кулинский В. И. Структура, свойства, биологическая роль и регуляция глутатионпероксидазы / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // *Успехи совр. биол.* — 1993. — Т. 113, вып. 1. — С. 107 — 122.
- Genetic risk for alcoholic chronic pancreatitis / M. Z. da Costa, D. R. Guarita, S. K. Ono—Nita [et al.] // *Int. J. Environ Res. Publ. Health.* — 2011. — N 8. — P. 2747 — 2757.
- Гастроэнтерология: нац. руководство; под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. — М.: ГЭОТАР — Медицина, 2008. — 704 с.

