

Иммунные нарушения у больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы

С. В. МОРОЗОВ, В. Л. ПОЛУЭКТОВ, В. Т. ДОЛГИХ, А. Б. РЕЙС, А. В. ЕРШОВ, Б. А. РЕЙС

Клинический медико-хирургический центр Минздрава Омской области,
Омская государственная медицинская академия, Омск

Immune Disturbances in Patients with Postnecrotic Pseudocysts of the Pancreas

S. V. MOROZOV, V. L. POLUEKTOV, V. T. DOLGIKH, A. B. REIS, A. V. ERSHOV, B. A. REIS

Clinical Medical Surgical Centre, Omsk State Medical Academy, Omsk

Целью исследования было изучение роли иммунных нарушений в развитии постнекротических псевдокист поджелудочной железы. Было обследовано 94 пациента, из них 74 — с постнекротическим панкреатитом и псевдокистами поджелудочной железы. Исследовали адаптивные реакции, субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови. В содержимом кист определяли процент клеток, находящихся в состоянии апоптоза. Установлено, что одними из ведущих патогенетических факторов формирования постнекротических осложнений панкреатита являются нарушение субпопуляционного состава лимфоцитов и стрессовые адаптивные реакции системы крови. Полученные данные исследований могут быть использованы для дифференциальной диагностики псевдокист и выбора правильной тактики оперативного лечения больных.

Ключевые слова: постнекротический панкреатит, псевдокисты поджелудочной железы, иммунологические нарушения.

The aim of the study was to investigate the role of immune disturbances in development of postnecrotic pseudocysts of the pancreas. 94 patients including 74 with postnecrotic pancreatitis and pseudocysts of the pancreas were observed. The adaptive reactions and subpopulation composition of the peripheral blood lymphocytes were assayed. The percentage of the cells in the state of apoptosis in the cyst content was estimated. The disturbances in the subpopulation composition of the lymphocytes and stress adaptive reactions of the blood system were shown to be some of the main pathogenetic factors in development of postnecrotic complications of pancreatitis. The data are useful in differential diagnosis of pseudocysts and choice of the optimal tactics in the operative treatment of such patients.

Key words: postnecrotic pancreatitis, pancreas pseudocysts, immune disturbances.

С увеличением заболеваемости панкреатитом в последние два десятилетия наблюдается рост числа его осложнений, в том числе ложных кист поджелудочной железы [1, 2]. Псевдокисты поджелудочной железы являются наиболее частым вариантом локальных осложнений острого панкреатита, достигая при деструктивных формах 50—92% [3—5]. В 81% наблюдений псевдокисты имеют осложнённое течение [4], летальность при этом может достигать 12%, а при инфицировании увеличиваться до 41% [6].

Ложные кисты поджелудочной железы представляют собой осумкованные скопления жидкости, образующиеся в самой ткани или вокруг поджелудочной железы за счёт сращений брюшины сальниковой сумки с окружающими тканями [3]. Принимая во внимание частоту развития послеоперационных осложнений острого панкреатита и снижение качества жизни пациентов в ближай-

шие и отдалённые сроки после оперативных вмешательств, становится очевидной необходимость совершенствования диагностики.

Анализ отечественных и зарубежных публикаций свидетельствует о том, что заслуживает внимания более углублённое изучение роли иммунных нарушений, в частности субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, апоптоза, адаптационных реакций системы крови в развитии псевдокист поджелудочной железы, поскольку затрудняет возможность прогнозирования их развития, профилактики гнойных осложнений и патогенетически обоснованного лечения.

Изучение этих вопросов и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы

Проведён анализ результатов обследования 94 пациентов, которые были разделены на 5 групп. Группа I включала 20 практически здоровых лиц, группу II составили 15 больных хроническим постнекротическим панкреатитом, группу III — 25 больных с несформированными постнекротическими псевдокистами поджелудочной железы, группу IV — 21 больной со сформированными постнекротическими псевдокистами под-

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 644007, Омск-07, ул. Булатова, 105, БУЗОО «Клинический медико-хирургический центр Минздрава Омской области»

Таблица 1. Содержание лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов у больных исследуемых групп ($M \pm m$)

Показатель	Контроль ($n=20$)	Хронический постнекротический панкреатит ($n=15$)	Несформированная киста ($n=25$)	Сформированная киста ($n=21$)	Нагноение кисты ($n=13$)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$6,10 \pm 0,25$	$6,80 \pm 0,33^*$	$7,59 \pm 0,24^{*,\#}$	$7,23 \pm 0,31^*$	$9,62 \pm 0,64^{*,\#\#,**}$
Нейтрофилы, %	$59,48 \pm 1,63$	$69,00 \pm 2,16^*$	$73,32 \pm 2,08^{*,\#}$	$70,41 \pm 1,96^*$	$77,12 \pm 4,53^{*,**}$
Лимфоциты, %	$30,12 \pm 1,24$	$20,71 \pm 1,63^*$	$18,50 \pm 0,96^{*,\#}$	$23,94 \pm 0,95^{*,\#\#,**}$	$14,25 \pm 2,41^{*,\#\#,**}$
Моноциты, %	$5,25 \pm 0,24$	$5,91 \pm 0,33$	$6,75 \pm 0,26^\#$	$4,24 \pm 0,16^{*,\#\#,**}$	$7,12 \pm 0,58^{*,**}$
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	$3,62 \pm 0,13$	$4,69 \pm 0,21^*$	$5,50 \pm 0,24^{*,\#}$	$5,06 \pm 0,08^*$	$7,40 \pm 0,56^{*,\#\#,**}$
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$1,93 \pm 0,13$	$1,41 \pm 0,17^*$	$1,39 \pm 0,09^*$	$1,73 \pm 0,12^{\#\#,**}$	$1,36 \pm 0,10^{*,**}$
Моноциты, $10^9/\text{л}$	$0,30 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,04$	$0,50 \pm 0,05^*$	$0,30 \pm 0,03^{\#\#,**}$	$0,68 \pm 0,10^{*,\#\#,**}$

Примечание. * — достоверно относительно p_1 ; # — достоверно относительно p_2 ; ## — достоверно относительно p_3 ; ** — достоверно относительно p_4 (U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

Таблица 2. Адаптивные реакции (в %) системы крови у больных с постнекротическими кистами исследуемых групп

Показатель	Контроль ($n=20$)	Хронический постнекротический панкреатит ($n=15$)	Несформированная киста ($n=25$)	Сформированная киста ($n=21$)	Нагноение кисты ($n=13$)
Типы реакций	PT — 45,3 PA — 54,7	PC-PT — 32,6 PT — 67,4	PC-PT — 58,2 PT — 1,8	PC-PT — 41,0 PT — 59,0	PC — 19 PC-PT — 45,8 PT — 35,2

желудочной железы и в группу V вошли 13 больных с псевдокистами поджелудочной железы, осложнёнными нагноением. Все группы больных были сопоставимы по возрастному и половому составу, частоте сопутствующих заболеваний.

Общий анализ крови проводили в автоматическом режиме на гематологическом анализаторе «EXCELL-22», определяя лейкоцитарную формулу. Согласно способу интегральной оценки лейкограммы [7], выделяли реакции стресса (PC), тренировки (PT) и активации (PA). Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови определяли с помощью проточной цитометрии на приборе FC-500 (Bekman Coulter, США), в частности: CD3⁺-Т-лимфоциты; CD3⁺4⁺-Т-хелперы/индукторы; CD3⁺8⁺-Т-цитотоксические лимфоциты; CD19⁺-В-лимфоциты; CD19⁺5⁺-В1-лимфоциты; CD16⁺56⁺ — натуральные киллеры (NK) общая популяция; CD3-CD16⁺56⁺ — натуральные киллеры; CD3⁺16⁺56⁺-Т-натуральные киллеры. Степень ранней активации лимфоцитов определяли по экспрессии ими CD25 (рецептор интерлейкина-2). Возможный исход лимфоцитов в апоптоз оценивали по экспрессии на их поверхности CD95 (Fas-антиген, опосредующий апоптоз). Определяли также: HLA-DR — позднюю активацию лимфоцитов и CD3⁺HLA-DR — позднюю активацию Т-лимфоцитов; IRI — иммунорегуляторный индекс как соотношение Т-хелперов/индукторов (CD3⁺CD4) к цитотоксическим (CD3⁺CD8⁺). В содержимом кист определяли процент клеток, находящихся в состоянии апоптоза. Результаты обработаны статистически с помощью непараметрических методов W-критерия Вилкоксона и U Вилкоксона-Манна-Уитни [8].

Результаты и обсуждение

У всех больных выявлено достоверное увеличение уровня лейкоцитов (табл. 1), особенно в группе больных с несформированными кистами, при нагноении псевдокисты — в основном за счёт нейтрофилов. При исследовании периферической крови у больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы отмечалось снижение содержания лимфоцитов и повышение (за исключением группы IV) содер-

жания моноцитов ($p < 0,05$). При этом прослеживаются статистически значимые различия между сформированными и несформированными псевдокистами поджелудочной железы и её осложнениями в виде нагноения.

У больных хроническим постнекротическим панкреатитом патологические стрессовые реакции наблюдались у 32,6% (табл. 2). У пациентов с несформированными кистами поджелудочной железы они отмечались значительно чаще — в 58,2% случаев. Патологические адаптационные реакции системы крови у больных со сформированными кистами поджелудочной железы наблюдались реже — у 41% больных. Для нагноения псевдокисты характерен высокий уровень стрессовых реакций системы крови: реакции стресса — 19%, реакции стресса-тревоги — 45,8%.

Процесс развития иммунного ответа на инфекцию, стрессовые воздействия сопровождались изменениями субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (табл. 3). У больных выявлялась относительная лимфопения, более выраженная у пациентов с псевдокистами поджелудочной железы и особенно при их нагноении. При определении доли Т-хелперов-индукторов (CD3⁺4⁺) отмечено снижение их содержания во всех группах больных (на 23,2, 33,7, 28,9 и 39,9% от уровня контроля, $p < 0,05$), особенно при несформированных кистах и их нагноении. Наблюдалось повышение относительного содержания Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3⁺8⁺) у больных с несформированными псевдокистами и, особенно, при их нагноении ($p < 0,05$).

Таблица 3. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у больных исследуемых групп ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=20)	Хронический постнекротический панкреатит (n=10)	Несформированная киста (n=12)	Сформированная киста (n=10)	Нагноение кисты (n=9)
CD3 ⁺ , %	70,51±3,25	59,43±4,39*	50,20±3,71*#	53,75±4,00*	45,85±3,41*#,**
CD3 ⁺ 4 ⁺ , %	40,32±1,87	31,53±2,19*	26,72±1,90*#	28,66±2,04*	24,25±1,73*#,**
CD3 ⁺ 8 ⁺ , %	24,50±1,33	24,63±1,62	29,36±2,07*#	23,88±1,68##	40,42±2,85*#,#,**
CD19 ⁺ , %	9,24±0,48	8,00±0,51	6,91±0,31*	7,55±0,37*	6,10±0,24*#,#,**
CD19 ⁺ /5 ⁺ , %	1,06±0,05	1,10±0,06	0,83±0,06*#	0,95±0,05#	0,72±0,07*#,**
CD16 ⁺ /56 ⁺ , %	12,12±0,56	15,73±0,91*	20,42±0,93*#	16,40±0,76*##	23,63±1,09*#,#,**
CD3-CD16 ⁺ /56 ⁺ , %	13,00±0,84	14,21±0,88	16,18±1,03*#	15,34±0,98	19,80±1,28*#,**
CD3 ⁺ 16 ⁺ /56 ⁺ , %	3,17±0,23	3,48±0,25	4,15±0,30*#	3,75±0,27	5,34±0,39*#,#,**
CD3 ⁺ 25 ⁺ , %	3,06±0,21	2,47±0,16*	2,06±0,14*	2,21±0,15*	1,70±0,12*#,#,**
HLA-DR, %	11,53±0,62	10,33±0,50	6,72±0,36*#	8,54±0,75*##	4,90±0,26*#,#,**
CD3 ⁺ HLA-DR, %	4,80±0,34	4,09±0,29*	3,34±0,24*#	3,85±0,27*#,#	2,46±0,21*#,**
IRI, ед.	1,75±0,08	1,28±0,06*	0,91±0,04*#	1,20±0,05*##	0,60±0,03*#,#,**
CD3 ⁺ 95 ⁺ , %	3,45±0,15	2,50±0,11*	1,66±0,07*#	2,14±0,09*#,#	1,35±0,06*#,#,**

Примечание. * — достоверно относительно группы I; # — достоверно относительно группы II; ## — достоверно относительно группы III; ** — достоверно относительно группы IV (U критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

Таблица 4. Количество клеток, находящихся в состоянии апоптоза, в содержимом постнекротических кист поджелудочной железы ($M \pm m$)

Показатель	Несформированная киста (n=9)	Сформированная киста (n=9)	W	p
Клетки, находящиеся в состоянии апоптоза, %	52,50±2,44	69,32±4,38	231,0	p<0,001

Примечание. W-критерий Вилкоксона для двух связанных выборок.

У больных с хроническим постнекротическим панкреатитом содержание В-лимфоцитов (CD19⁺), В-1-лимфоцитов (CD19⁺/5⁺) не отличалось от уровня контроля. У больных с его осложнениями характерным было его достоверное снижение по сравнению с данными контрольной группы и группы II. Наиболее существенные различия были в группе больных с нагноившимися кистами, где отмечалось значительное повышение общей популяции натуральных киллеров (CD16⁺/56⁺) — на 29,8, 65,5, 35,3 и 94,97% по отношению к уровню контроля, $p < 0,05$), с достоверными различиями между группами больных с несформированными, сформированными кистами и их нагноением. Аналогичные закономерности были выявлены и в отношении фракции CD3-CD16⁺/56⁺, фракции Т-натуральных киллеров (CD3⁺CD16⁺/56⁺), где наблюдалось повышение их уровня по отношению к контролю ($p < 0,05$), с сохранением достоверности различий между группами больных с несформированными кистами и при их нагноении. Снижался уровень фракции ранней активации лимфоцитов (CD3⁺25⁺), индуцирующей апоптоз (CD3⁺95⁺) по отношению к контролю ($p < 0,05$). Эти различия достоверны также между всеми группами больных. Процент клеток поздней активации лимфоцитов

(HLA-DR) в группе больных с хроническим постнекротическим панкреатитом не различался с группой контроля. В группе больных с осложнениями наблюдалось снижение его уровня по сравнению с данными здоровых лиц, группы II, особенно при несформированных кистах и их нагноении. Те же закономерности отмечались в отношении динамики изменений поздней активации Т-лимфоцитов (CD3⁺HLA-DR).

Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) также достоверно существенно снижался как в отношении здоровых лиц, так и между группами больных, особенно у пациентов с «незрелыми» кистами и при их нагноении. Процент клеток, находившихся в состоянии апоптоза при несформированных кистах, был значительно ниже (табл. 4), чем при сформированных.

Заключение

К ряду из ведущих факторов формирования постнекротических осложнений панкреатита относятся нарушения гематологических показателей, субпопуляционного состава лимфоцитов, стрессовые адаптационные реакции системы крови. Эти показатели могут быть использованы для дифференциальной диагностики осложнений псевдокист поджелудочной железы и определения тактики оперативного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гарелик П. В., Довнар И. С., Польшский А. А., Пакульневич Ю. Ф.* Современные технологии в лечении острых кист поджелудочной железы *Анналы хирург гепатол* 2007; 12: 3: 174—176.
2. *Шабунин А. В.* Панкреатоскопия в диагностике кистозных образований поджелудочной железы. *Мед визуал* 2001; 1: 18—22.
3. *Вилявин Г. Д., Кочиашвили В. И., Калтаев К. К.* Кисты и свищи поджелудочной железы. М.: 1977.
4. *Гостищев В. К., Афанасьев А. Н., Устименко А. В.* Диагностика и лечение постнекротических кист поджелудочной железы. *Хирургия* 2006; 6: 4—7.
5. *Flautner L. E.* New techniques in the management of pancreatic pseudocysts. *Surg Today* 1996; 26: 7: 552—555.
6. *Баранов Е. В., Федорчук А. М., Третьяк С. И.* Чрезкожное дренирование псевдокист поджелудочной железы под контролем УЗИ. *Анналы хирург гепатол* 1999; 4: 2: 145—148.
7. *Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А.* Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону; 1979.
8. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. М.: 1999.