

ИММУНОКОРРЕКЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Сафаров С.С.,

Бухарский Государственный медицинский институт, Бухарский филиал РНЦЭМП.

✓ Резюме,

Изучены иммуноориентированные эффекты полиоксидония и иммуноглобулина в комплексной терапии больных ОП. У больных острым панкреатитом с первых дней заболевания выявлены нарушения иммунного статуса в виде развития иммунодефицита. Комплексная терапия, включающая иммуномодулин или полиоксидоний, позволил приближению уровня цитокинов к показателям здоровых доноров. Исследования позволяют рекомендовать включение в базисную, комплексную консервативную терапию больных ОП полиоксидоний и иммуномодулин с целью иммунокорригирующей терапии.

Ключевые слова: острый панкреатит, иммунокоррекция

THE USE OF IMMUNOCORRECTORS IN COMPLEX THERAPY OF ACUTE PANCREATITIS

Safarov S.S.,

Bukhara State Medical Institute, Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medicine.

✓ Resume,

The immuno-oriented effects of polyoxidonium and immunoglobulin in the complex treatment of patients with acute pancreatitis were studied. Patients with acute pancreatitis from the first days of the disease revealed violations of the immune status in the form of the development of immunodeficiency. Complex therapy, including immunomodulin or polyoxidonium, allowed approximation of the level of cytokines to those of healthy donors. Studies allow us to recommend the inclusion of polyoxidonium and immunomodulin in the basic, comprehensive conservative therapy of patients with acute pancreatitis for the purpose of immunocorrective therapy.

Key words: acute pancreatitis, immune response

ЎТКИР ПАНКРЕАТИТНИ ДАВОЛАШДА ИММУНОКОРРЕКЦИЯНИНГ ЎРНИ

Сафаров С.С.,

Бухоро давлат тиббиёт институти, РШТЭИМ Бухоро филиали.

✓ Резюме,

Ўтқир панкреатитни даволашда полиоксидоний ва иммуноглобулинларнинг иммунитетни оширишга йўналтирилган хусусиятлари ўрганилди. Ўтқир панкреатит билан оғриган беморларда касалликнинг биринчи кунидан бошлаб иммун етишмовчилик ривожланди. Полиоксидоний ва иммуномодулинлар билан бирга ўтқазилган комплекс терапия цитокинларнинг миқдори соғлом инсонлардаги миқдорга яқинлаштирди. Тадқиқотлар ўтқир панкреатитни базис ва комплекс даволашда иммунокоррекция мақсадида полиоксидоний ва иммуномодулинни қўшиш мақсадга мувофиқлигини кўрсатди.

Калит сўзлар: ўтқир панкреатит, иммунокоррекция.

Актуальность

Острый панкреатит (ОП) представляет собой деструктивный процесс ткани поджелудочной железы различной степени выраженности. Рассматривая ОП как эволюционирующий во времени процесс, по ходу которого наблюдается закономерная смена периодов и фаз заболевания, можно выделить ряд осложнений, типичных как для фазы панкреатогенной токсемии, так и для фазы деструктивных осложнений. Синдром системной воспалительной реакции (ССВР), может иметь место в любую фазу течения панкреатита и быть основным синдромом, в то время как его патогенетическую основу будут определять совершенно разные механизмы [12,14]. Вследствие сверхактивности происходящих процессов ССВР может привести к синдрому полиорганной недостаточности [7,8]. На сегодняшний день известно, что ведущую роль в патогенезе ОП играют медиаторы воспаления: провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α [1,10]. Результатами их влияния являются увеличение сосудистой проницаемос-

ти, миграция лейкоцитов, локальное повреждение тканей, генерализация воспалительной реакции, повреждение органов естественной детоксикации с развитием полиорганной недостаточности (СПОН) [2,9]. Когда иммунная система борется против инфекционных агентов, цитокины сигнализируют иммунным клетками, таким как Т-лимфоциты и макрофаги, чтобы они направились в участок инфекции. В дополнение цитокины стимулируют клетки к еще большей продукции цитокинов. Использование препаратов с иммуномодулирующей активностью у больных ОП открыло новые возможности для повышения эффективности проведения консервативной терапии, оперативных вмешательств больных ОП, уменьшения летальности и сроки пребывания в стационаре [3-5]. Большой интерес представляют препараты полипептидной природы - полиоксидоний и иммуномодулин. Первый обладает выраженной иммуномодулирующей, детоксикационной, мембраностабилизирующей и антиоксидантной активностью, снижает цитотоксичность химических, лекарственных веществ и инфекционных агентов [5]. Иммуномодулин - отечественный имму-

ностимулятор (Производитель Immunomed ООО, Узбекистан), в виде раствора для инъекций 0,01% 1мл., который содержит комплекс высококачественных природных тимусных пептидов или их аналогов 100 мкг. При вторичных иммунодефицитных состояниях иммуномодулин восстанавливает содержание в крови Т-лимфоцитов, Т-супрессоров, Т-хелперов, фагоцитов и снижает интенсивность клеточных иммунных реакций, направленных против собственных органов и тканей, стимулирует иммунный ответ против инфекционных агентов (вирусов, грибов, бактерий, паразитов), процессы детоксикации в печени, а также регенерацию тканей организма.

Цель работы - изучить иммунокоригирующие эффекты полиоксидония и иммуномодулина в комплексной терапии больных ОП.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 82 пациента (45 мужчин и 37 женщин) с ОП, комплексное клинико-лабораторно-инструментальное обследование и лечение которых велось в условиях хирургического отделения Бухарского филиала РНЦЭМП. Клинико-лабораторные признаки ССВР, были выявлены при первичном осмотре у 5 больных с отечной формой ОП и у всех больных с острым деструктивным панкреатитом (ОДП). Лечение всех больных велось с включением антисекреторной (октреотид, квамател) и инфузионной терапии. В соответствии с общепринятой классификацией больные были распределены на 3 группы: 1-ю группу составили 26 пациентов (17- с отечным панкреатитом ОП и 9 - с мелкоочаговым панкреонеброзом), получавших лечение, не включавшее иммунокорригирующих препаратов (инфузионная терапия со спазмолитиками и анальгетиками; блокаторы H2- гистаминовых рецепторов - квамател; антибактериальная терапия -цефаперазон-сульбактам, амикацин); 2-ю группу - 28 пациентов (19- с отечным панкреатитом и 9 - с мелкоочаговым панкреонеброзом), дополнительно получавших полиоксидоний (100 мг внутримышечно 10 раз, через 24 часа); в 3-ю группу вошло 28 больных (19 - с отечным панкреатитом и 9 - с мелкоочаговым панкреонеброзом), которые в составе комплексного лечения получали

иммуномодулин (по 100 мкг внутримышечно, одной инъекции ежедневно, 10 инъекций, в суточной дозе 1,0-1,5 мкг/кг).. Контрольная группа пациентов состояла из 20 здоровых доноров-добровольцев того же возраста. В работе исследован иммунный статус больных и здоровых лиц с помощью наборов тестов I и II уровней по Р.В. Петрову. Фенотип лимфоцитов определялся методом иммуноферментного анализа с помощью моноклональных антител (ООО "Сорбент", г. Москва) к структурам CD3 (общие Т-лимфоциты), CD22 (В- лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (цитотоксические клетки), CD16 (NK-клетки), CD25 (рецептор к IL-2). Содержание иммуноглобулинов классов М, G, А. Определение содержания в сыворотке периферической крови провоспалительных (ФНО α , IL-1, IL-6, IL-4) цитокинов проводили до начала лечения, на 1-3 сутки, 4-7 сутки, позднее 7 суток при консервативной терапии отечной формы ОП и в те же сроки после операции при остром деструктивном панкреатите (ОДП). Определение уровня цитокинов проводили в лаборатории иммунологии репродукции Института иммунологии и геномики человека АН Республики Узбекистан, методом иммуноферментного анализа ИФА ("Цитокин" НИИ ОЧБП, СПб).

Результат и обсуждения

Результаты исследования иммунного статуса больных ОП показали, что до лечения достоверно сниженным было абсолютное и относительное содержание общих Т- лимфоцитов (CD3+), Т-хелперной (CD4+) и цитотоксической (CD8+) субпопуляции, относительного содержания NK-клеток (CD16+). Повышенным был процент клеток, экспрессирующих ранние (CD25+) маркеры активации, а также относительный и абсолютный уровень В-лимфоцитов (CD22+). На фоне традиционного лечения установлено повышение процентного и абсолютного числа общих Т-лимфоцитов даже по сравнению со здоровыми донорами, нормализация содержания CD4+ и CD8+-лимфоцитов, при этом уровень CD16+, CD25+, CD22+- лимфоцитов оставался таким же, как и у больных до лечения.

Таблица 1.

Показатели клеточного звена иммунитета в периферической крови больных ОП (M $\pm$ m)

Группы больных	n	Т-клетки					
		CD3+	CD4+	CD8+	CD16+	CD25+	CD22+
		%	%	%	%	%	%
Контроль	20	24,3 $\pm$ 2,5	38,1 $\pm$ 3,1	22,1 $\pm$ 2,3	11,6 $\pm$ 2,2	13,8 $\pm$ 1,4	21,4 $\pm$ 1,8
Больные ОП	82	16,7 $\pm$ 2,3	24,1 $\pm$ 2,5	16,9 $\pm$ 2,1	7,9 $\pm$ 1,3	29,2 $\pm$ 1,2	39,1 $\pm$ 2,4

Применение иммуномодулина нормализовало относительный и абсолютный уровень CD3+-клеток, абсолютное количество В- лимфоцитов и процентное содержание Т-хелперов, NK-клеток и клеток, экспрессирующих ранние маркеры активации при этом, сниженным, даже по сравнению с традиционным лечением, оставалось абсолютное содержание CD4+ и CD8+-лимфоцитов, процентный уровень Т-хелпе-

ров и В-лимфоцитов был таким же, как и после традиционного лечения.

После применения полиоксидония относительное и абсолютное содержание CD3+ CD4+, CD8+, CD22+-клеток не отличалось от показателей здоровых доноров, исключение составляли CD16+ и CD25+-лимфоциты, уровень которых был ниже, чем в контрольной группе.

Показатели клеточного звена иммунитета в периферической крови больных ОП в результате иммуноориентированной терапии ($M \pm m$)

Группы больных	n	Т-клетки					
		CD3+	CD4+	CD8+	CD16+	CD25+	CD22+
		%	%	%	%	%	%
Традиционное лечение ТЛ	26	23,8 $\pm$ 2,6	39,3 $\pm$ 2,1	23,7 $\pm$ 2,6	11,8 $\pm$ 2,4	13,4 $\pm$ 1,2	21,9 $\pm$ 1,6
ТЛ+ иммуномодулин	28	24,6 $\pm$ 2,2	30,1 $\pm$ 2,7	22,9 $\pm$ 2,3	12,9 $\pm$ 1,3	13,2 $\pm$ 1,2	19,9,1 $\pm$ 2,4
ТЛ+ полиоксидоний	28	23,6 $\pm$ 2,3	38,7 $\pm$ 3,3	22,6 $\pm$ 2,5	10,3 $\pm$ 1,4	12,3 $\pm$ 1,4	22,8 $\pm$ 2,9

На момент поступления в стационар, а также после различных схем лечения, концентрация IgM достоверно не изменялась. Содержание IgG, IgA было повышенным. Традиционная терапия снижала уровень IgG, и повышала концентрацию IgA по сравнению с показателями больных до лечения, но при этом нормализации показателей не происходило. Включение иммуномодулина в комплексную консервативную терапию снижало до уровня здоровых доноров концентрацию IgG, содержание IgA изменялось так же, как и в группе больных, получавших традиционное лечение. Полиоксидоний нормализовал концентрации IgG,

IgA. На момент поступления у больных ОП обнаружено существенное повышение в плазме крови уровня основной доминирующей секреторной формы ИЛ-1, а именно, IL-1 (в 2,1 раза), который является основным медиатором развития местной воспалительной реакции, острофазного ответа на уровне организма[9].

Традиционное лечение и с включением иммуномодулина не изменяло повышенный уровень плазменного IL-1. Нормализация показателя происходила только под влиянием полиоксидония.

Таблица 3

Содержание цитокинов периферической крови у больных с ОП в динамике комплексной и иммуноориентированной терапии ($M \pm m$)

Цитокины	До лечения n=82	Традиционное лечение n=26	ТЛ+ иммуно- дулин n=28	ТЛ + полиоксидоний n=28	Контроль n=20
ФНО α , пг/мл	62,2 $\pm$ 2,0	32,2 $\pm$ 0,5	23,1 $\pm$ 1,4	18,1 $\pm$ 1,2	10,9 $\pm$ 0,5
ИЛ-1, пг/мл	65,8 $\pm$ 1,2	56,9 $\pm$ 1,40	45,1 $\pm$ 0,2	35,1 $\pm$ 0,2	32,1 $\pm$ 0,2
ИЛ-6, пг/мл	43,5 $\pm$ 8,7	29,7 $\pm$ 1,1	18,2 $\pm$ 9,8	17,2 $\pm$ 9,8	16,3 $\pm$ 0,6
ИЛ-4, пг/мл	58,7 $\pm$ 1,2	36,5 $\pm$ 1,4	16,8 $\pm$ 1,2	14,9 $\pm$ 1,4	14,2 $\pm$ 4,5

Еще в большей степени у больных ОП повышался (в 5,6 раза) уровень ФНО α - первичного медиатора воспаления, играющего значительную роль в координации воспалительного ответа и цитокинового каскада, например, IL-1, IL-6 и IL-4. Традиционное лечение почти на 50% снижало концентрацию ФНО α , применение иммуномодулина, аналогичным образом влияло на изученный показатель, более эффективным оказался полиоксидоний, на фоне которого концентрация ФНО α снижалась в большей степени, но не до уровня здоровых доноров. Выявлено повышение IL-6 в плазме крови больных на момент поступления в 2,6 раза. Традиционное лечение снижало его содержание, но не до уровня контрольной группы. В группах больных, получавших в составе комплексной терапии иммуномодулин и полиоксидоний концентрация IL-6 нормализовалась. Многочисленные биологические функции IL-4 включают индукцию переключения продукции иммуноглобулинов плазматическими клетками на продукцию IgE и стимуляцию субпопуляции Т-хелперов (Th2) второго типа. В наших наблюдениях уровень IL-4 у больных ОП на момент поступления был выше в 4,2 раза, чем у здоровых доноров. Также как и в предыдущих случаях после традиционного лечения концентрация снижалась, но не до уровня нормы, после комплексной терапии, вклю-

чавшей иммуномодулин или полиоксидоний, уровень цитокина не отличался от показателей здоровых доноров.

Выводы

1. При ОП патологические изменения в органах и системах носят генерализованный характер и проявляются синдромом системной воспалительной реакции.
2. У больных острым панкреатитом с первых дней заболевания выявляются нарушения иммунного статуса в виде развития иммунодефицита.
3. Полученные результаты исследований позволяют нам рекомендовать включение в базисную, комплексную консервативную терапию больных ОП полиоксидоний и иммуномодулин с целью иммунокорригирующей терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аверкиев В.Л., Тарасенко В.С., Латышева Т.В. и др. Изменения некоторых иммунологических показателей при панкреонекрозе и их коррекция // Хирургия. 2003; 5: 31-34.
2. Благовестнов Д.А. с соавт., Прогностическая значимость параметров иммунного ответа в лечении больных острым панкреатитом "Вестник новых технологий" - 2006; Т. XIII(1): 67.

3. Булава Г.В., Абакумов М.М., Боровкова Н.В. и др. Оценка тяжести иммунных расстройств и прогнозирование развития гнойно-септических осложнений у пациентов с неотложной хирургической патологией // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. 2009; 168(3): 10-16.
4. Боровкова Н.В. Вторичный иммунодефицит при гнойно-септических осложнениях хирургических заболеваний: автореф. дис.... докт. мед. наук. М., 2011; 49.
5. Ермолов А.С., Боровкова Н.В., Иванов П.А. и др. Иммунологическая оценка тяжести и прогноза острого панкреатита // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. 2005; 164(6): 22-28.
6. Толстой А.Д., Попович А. Иммунные нарушения и методы иммуноориентированной терапии при остром деструктивном панкреатите // Terra medica. 2003; 4: 28-31.
7. Свистунов Н.Н., Ивлев В.В. О возможности прогнозирования исходов острого панкреатита с тяжелым течением. "Вестник Санкт-Петербургского Университета", Сер. 11. 2009. Вып. 3
8. Литвин А.А., Современные возможности прогнозирования инфекционных осложнений тяжелого панкреатита (обзор литературы)., "Вестник Санкт-Петербургского Университета", Сер. 11. 2009. Вып. 3
9. Шиляев А. В. Прогнозирование гнойных осложнений при остром деструктивном панкреатите с учетом иммунных нарушений и их коррекция: дисс. кандидата медицинских наук: "Военно-медицинская академия".- Санкт-Петербург, 2007; 112.
10. Hietaranta A., Mustonen H. Puolakkainen P. et al. Proinflammatory effects of pancreatic elastase are mediated through TLR4 and NF- κ B // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 2004. 323(1): 192-196.
11. Hong-Guang Li, Zong-Guang Zhou, Yuan Li. Alterations of Toll-like Receptor 4 Expression on Peripheral Blood Monocytes During the Early Stage of Human Acute Pancreatitis // Digestive Diseases and Sciences. Published online: 6 April 2007.
12. Kylanpää-Back M. L., Takala A., Kemppainen E. Cellular markers of systemic inflammation and immune suppression in patients with organ failure due to severe acute pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol. 2001. Vol. 36 (10). P. 1100-1107. Sabroe I., Parker L.C., Dower S.K., Whyte M.K. The role of TLR activation in inflammation // J. Pathol. -2008. - Vol. 214, № 2. - P. 126-135.
13. Ulloa L., Tracey K.J. The 'cytokine profile': a code for sepsis // Trends Mol. Med. -2005. -Vol. 11. - P. 56-63.
14. Weber C.K., Adler G. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis // Pancreatology. - 2001. - Vol. 1. -P. 356-362.

Поступила 09.02. 2020