



ИММУННЫЙ СТАТУС И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПРИ ОСТРОМ БИЛИАРНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

И.П. Парфенов
А.Я. Ярош
О.С. Сергеев
А.В. Солощенко

*Белгородский
 государственный
 университет*

e-mail: yarosh78@rambler.ru

Установлены характер и степень нарушений показателей иммунного статуса у больных с острым билиарным панкреатитом, вызванным ущемленным конкрементом большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Определена эффективность использования натрия аминодигидрофталазиндиона в коррекции иммунных нарушений у пациентов с острым билиарным панкреатитом.

Ключевые слова: острый панкреатит, холедохолитиаз, иммунный статус.

Введение. Результаты лечения больных с острым панкреатитом, несмотря на существующие диагностические и лечебные методики, остаются крайне неудовлетворительными, что делает необходимостью поиск новых путей решения данной проблемы [2, 6]. Многие хирургические заболевания сопровождаются выраженными изменениями в иммунной и антиоксидантной системах, характеризующимися как «состояние вторичного иммунодефицита» и «окислительный стресс». Этому способствует комплекс патологических факторов основного заболевания, обезболивание, операционная травма [1, 4, 5, 7].

Нарушения иммунитета, возникающие при остром панкреатите – это не что иное, как отражение основных звеньев патогенеза этого заболевания. Неоспоримо то, что все нарушения требуют различных методов коррекции – фармакологических или нефармакологических. Применение иммунокорректоров в комплексе современных методов лечения способствует ликвидации послеоперационных осложнений, ускоряет заживление тканей, уменьшает время реабилитации больных после операции [3, 8, 9, 10].

В большинстве работ основным показанием к применению иммунокорректоров при остром панкреатите является панкреонекроз и его осложнения [4, 6, 7]. Лишь некоторые исследователи пытаются использовать методы фармакологической иммунокоррекции с профилактической целью на стадии отека поджелудочной железы или до развития гнойных осложнений [1]. Проблемными вопросами остаются сроки и показания к применению иммуностропных препаратов у больных, с различным масштабом поражения поджелудочной железы, что открывает определенные перспективы для дальнейших научных исследований в этой области.

Цель работы. Оценить характер нарушений иммунного статуса у больных с острым билиарным панкреатитом, вызванным ущемленным конкрементом большого сосочка двенадцатиперстной кишки, и изучить эффективность их коррекции натрия аминодигидрофталазиндионом.

Материалы и методы. В исследуемую группу вошло 60 пациентов с острым билиарным панкреатитом, вызванным ущемленным конкрементом большого сосочка двенадцатиперстной кишки, находившихся на стационарном лечении в Межтерриториальном Центре хирургии печени и поджелудочной железы Черноземья (руководитель – д.м.н. И.П. Парфенов) на базе Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа (гл. врач – Заслуженный врач РФ, профессор В.Ф. Куликовский).

Основанием для установления диагноза «острый панкреатит» считали сочетание минимум двух из следующих выявленных признаков: типичная клиническая картина (интенсивные боли опоясывающего характера, неукротимая рвота, вздутие живота; наличие ЖКБ в анамнезе и др.); УЗИ (увеличение размеров, снижение эхогенности, нечеткость контуров поджелудочной железы; наличие свободной жидкости в брюшной полости); лабораторные показатели (гиперамилаз- и липаземия).



Среди больных преобладали лица пожилого и старческого возраста. Средний срок от начала заболевания до поступления в клинику составил $2,65 \pm 0,36$ суток и колебался от нескольких часов до 5 суток. Самой распространенной сопутствующей патологией была гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца.

Диагноз «ущемленный конкремент большого сосочка двенадцатиперстной кишки» вне зависимости от тяжести состояния больного и характера сопутствующей патологии считали показанием для выполнения эндоскопического транспапиллярного декомпрессивного вмешательства в кратчайшие сроки от момента госпитализации ($5,9 \pm 1,45$ часов).

Все больные были разделены на две группы. В первую группу вошло 22 пациента, которые в послеоперационном периоде подверглись традиционному лечению. Во вторую группу вошло 38 пациентов, дополнительно получавших натрия аминодигидрофталазиндиона (Галавит®). Препарат вводили внутримышечно, предварительно разведя в 2 мл 0,9% раствора хлорида натрия, по 0,1 г через день. На курс 10 инъекций. Дозы, способы и схемы введения соответствовали рекомендациям, приведенным в аннотации к использованию препарата. С целью получения достоверных результатов, в исследование дополнительно ввели 15 здоровых доноров-добровольцев.

Фенотип лимфоцитов определяли методом иммунофлюоресцентного анализа с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) к структурам CD3 (общие Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (цитотоксические клетки), CD16 (NK-клетки), CD25 (рецептор к ИЛ-2), CD22 (В-лимфоциты).

Количественная оценка уровней ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-2, рецепторного антагониста ИЛ-1, ИЛ-4, C₃, C₄-компонентов системы комплемента, фактора Н и С₁-ингибитора проводилась с помощью набора реагентов ProCep (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови оценивали по проценту фагоцитоза, фагоцитарному числу и индексу активности фагоцитоза. Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), спонтанного и стимулированного зимозаном, с расчетом функционального резерва.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007 SP-2. Результаты представлены в виде среднеарифметической и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Межгрупповое сопоставление показателей проводилось с помощью t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни, критерия Крускала-Уолиса, дисперсионного анализа, критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера. Межгрупповые различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Первоначально нами изучалось состояние иммунного статуса у больных острым билиарным панкреатитом до проводимого лечения. При поступлении в клинику у больных с острым билиарным панкреатитом снижалась представительность в крови общего количества Т-клеток, Т-хелперов, Т-супрессоров/цитотоксических Т-клеток и NK-клеток, при этом повышалось количество В-лимфоцитов и клеток маркеров ранней активации (рецепторов ИЛ-2).

В плазме крови возрастала концентрация провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-2, при этом повышалась и концентрация ИЛ-4, являющегося одним из основных противовоспалительных цитокинов, концентрация РАИЛ снижалась почти в 2 раза. Изменения концентрации изученных цитокинов свидетельствуют о превалировании провоспалительного звена иммунитета, что является основной причиной развития синдрома системного воспалительного ответа, играющего одну из ключевых ролей в патогенезе острого панкреатита.

Изучение концентрации основных компонентов системы комплемента выявило выраженную супрессию данного звена иммунной защиты, как по классическому, так и по альтернативному путям активации, о чем свидетельствовало снижение концентрации C₃ и C₄ – компонентов системы комплемента. Супрессия этого важного звена ан-



тинфекционной защиты организма сопровождалась и снижением концентрации компонентов ингибирующей системы контроля данной системы – C_1 -инг. и фактора Н. Данные изменения можно объяснить истощением компенсаторных механизмов поддержания гомеостаза на системном уровне, что проявлялось депрессией как механизмов активации системы комплемента, так и ее супрессии.

В периферической крови у пациентов с острым билиарным панкреатитом снижалась активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов, что проявлялось снижением фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа, что, в свою очередь, снижало более чем в 2 раза индекс активности фагоцитоза. Что касается метаболической активности нейтрофилов периферической крови, то у пациентов с острым билиарным панкреатитом, наоборот, повышалась их кислородзависимая активность, что проявлялось повышением НСТ-тестов спонтанного и стимулированного, но при этом функциональный резерв нейтрофилов у данной категории больных не отличался от такового у здоровых доноров.

Таким образом, при остром билиарном панкреатите на момент поступления в клинику выявлены нарушения целого ряда показателей иммунного статуса, проявляющиеся активацией В-звена иммунитета, провоспалительного цитокинового звена, метаболической активности нейтрофилов периферической крови и супрессией клеточного звена, фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови, системы комплемента.

Использование традиционного комплексного лечения при остром билиарном панкреатите к моменту выписки из стационара позволило нормализовать количество в крови Т-хелперов и Т-супрессоров/цитотоксических Т-клеток, снизить, но не до уровня нормы концентрацию ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-4 и повысить концентрацию рецепторного антагониста интерлейкина, C_4 -компонента системы комплемента, фактора Н. Повышалось количество CD3-лимфоцитов, снижались показатели метаболической активности нейтрофилов ниже контрольных значений.

Нами установлено, что использование только традиционной фармакотерапии в послеоперационном периоде у больных с острым билиарным панкреатитом не позволило адекватно корригировать нарушенные показатели иммунного статуса, что диктует необходимость использования дополнительных методов и способов иммунокоррекции у данной категории больных.

Перспективным в этом отношении может оказаться иммуностропный препарат, хорошо зарекомендовавший себя в условиях вторичного иммунодефицита при других нозологиях – натрия аминодигидрофалазиндиона (Галавит®). Это синтетический иммуномодулирующий препарат, воздействующий на функционально-метаболическую активность макрофагов.

Введение в схему традиционной терапии натрия аминодигидрофалазиндиона позволило достоверно повысить представительство в периферической крови общего количества Т-клеток, Т-хелперов, Т-супрессоров/цитотоксических Т-клеток и НК-клеток до уровня здоровых доноров, при этом приводя до уровня нормы количество В-лимфоцитов и клеток маркеров ранней активации (рецепторов ИЛ-2). Снижалась концентрация ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-2, не достигая, при этом уровня здоровых доноров, но достоверно отличаясь от традиционного лечения. Наряду с этим концентрации ИЛ-6, ИЛ-4 снижались до уровня здоровых доноров и происходила нормализация уровня РАИЛ.

Изучение концентрации основных компонентов системы комплемента на фоне терапии натрия аминодигидрофалазиндиона выявило нормализацию концентрации C_3 и C_4 – компонентов системы комплемента. При этом, оценивая компоненты ингибирующей системы контроля данной системы, выявлена нормализация в крови уровня C_1 -инг. На фоне проводимой терапии также происходила нормализация всех изученных параметров фагоцитарной и кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови.



Таблица 1

Основные показатели иммунного статуса при остром билиарном панкреатите, вызванном ущемленным конкрементом большого сосочка двенадцатиперстной кишки

Параметр	Ед.изм.	Здоровые доноры	Больные ОБП		
			До лечения	Традиционное лечение	Традиционное лечение + Галавит®
CD3	%	57,5±5,2	31,5±4,5 ¹	73,1±3,6 ^{1,2}	61,5±2,1 ^{2,3}
CD4	%	45,1±2,5	18,0±1,1 ¹	46,5±2,1 ²	49,1±1,8 ²
CD8	%	37,0±2,5	15,1±3,5 ¹	31,6±2,7 ²	34,8±2,1 ²
CD22	%	16,1±1,2	21,8±3,0 ¹	25,6±1,9 ¹	15,1±1,8 ^{2,3}
CD16	%	11,8±1,2	8,1±1,1 ¹	8,8±0,9 ²	12,4±1,1 ^{2,3}
CD25	%	10,5±0,8	14,8±1,0 ¹	13,7±1,1 ¹	12,1±1,1 ^{2,3}
ФНОα	пкг/мл	61,5±9,4	459,5±59,8 ¹	244,1±33,8 ^{1,2}	111,7±13,1 ^{1,3}
ИЛ-1β	пкг/мл	1268,6±127,1	2819,1±217,2 ¹	2421,6±334,1 ¹	1621,4±181,1 ^{1,3}
ИЛ-6	пкг/мл	88,1±7,8	228,2±52,2 ¹	151,4±32,8 ^{1,2}	87,5±5,2 ^{2,3}
ИЛ-8	пкг/мл	172,8±12,3	242,1±17,1 ¹	225,4±11,5 ¹	105,7±14,1 ^{1,3}
ИЛ-2	пкг/мл	0,08±0,02	66,5±8,2 ¹	35,8±3,1 ^{1,2}	10,9±0,9 ^{1,3}
ИЛ-4	пкг/мл	95,0±8,5	543,1±51,1 ¹	164,5±21,1 ^{1,2}	99,5±10,2 ^{2,3}
РАИЛ	пкг/мл	447,7±32,1	265,4±23,2 ¹	311,1±22,2 ^{1,2}	381,1±38,9 ^{2,3}
C ₃	мг/л	92,8±8,8	38,1±4,1 ¹	41,5±5,2 ¹	79,4±10,1 ^{2,3}
C ₄	мг/л	731,8±62,1	281,1±25,2 ¹	481,3±51,1 ^{1,2}	782,1±80,2 ^{2,3}
Фактор Н	мг/л	112,3±8,1	71,1±3,8 ¹	89,9±4,1 ^{1,2}	149,9±11,3 ^{2,3}
C ₃ -инг.	мг/л	222,1±20,2	113,2±10,1 ¹	98,2±8,2 ¹	189,6±16,1 ^{2,3}
ФИ	%	61,2±1,2	35,1±2,1 ¹	19,2±1,5 ^{1,2}	58,5±5,1 ^{2,3}
ФЧ	абс.	9,1±0,8	7,1±0,5 ¹	3,0±0,4 ^{1,2}	11,8±1,1 ^{2,3}
НСТ-сп.	%	15,1±1,5	19,5±1,0 ¹	8,8±1,1 ^{1,2}	18,4±1,1 ^{2,3}
НСТ-стим.	%	48,7±2,8	58,1±3,2 ¹	25,1±2,1 ^{1,2}	44,1±2,5 ^{2,3}

Примечание.

* – достоверность различий средних в группах, $p < 0,05$; цифра рядом указывает по отношению к какой группе эти отличия достоверны.

Выводы. Иммунный статус у больных острым билиарным панкреатитом, вызванным ущемленным конкрементом большого сосочка двенадцатиперстной кишки, характеризуется комбинированными нарушениями всех звеньев иммунитета. Описанные расстройства носят как функциональный, так и структурно-морфологический характер. С одной стороны, эти нарушения являются отражением развития синдрома системного воспалительного ответа, как кардинального проявления острого панкреатита в фазу энзимной токсемии, а с другой – проявлением супрессивного влияния фактора механической желтухи (холемия, ахолия).

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о необходимости проведения коррекции иммунологического статуса. Применение в схеме лечения больных с острым билиарным панкреатитом, вызванным острой калькулезной блокадой большого сосочка двенадцатиперстной кишки, дополнительно натрия аминодигидрофталиндиона (Галавит®) нормализует и корригирует значения большинства изученных показателей иммунного статуса. Этот факт, несомненно, указывает на необходимость применения данной схемы фармакотерапии в лечении такого рода больных.

Литература

1. Анишева, Т. Н. Использование препаратов – производных нуклеиновых кислот в лечении острого панкреатита: эксперим.-клинич. исслед. : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 : 14.00.36 / Т. Н. Анишева ; Курский гос. мед. ун-т. – Курск, 2005. – 23 с.



2. Антибиотикопрофилактика при остром деструктивном панкреатите / С. Ф. Багненко, В. Р. Гольцов, Д. А. Дымников [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 23-28.
3. Демьянов, А. В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А. В. Демьянов, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление.* – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20-35.
4. Деструктивный панкреатит: доказательные методы диагностики и лечения : метод. рекомендации / Рос. ассоц. спец. по хирург. инфекциям ; под ред. В.С. Савельева. – 2-е изд., доп. – М. : РАСХИ, 2008. – 12 с.
5. Крылов, Н. П. Билиарный панкреатит / Н. П. Крылов // *Вестник хирургической гастроэнтерологии.* – 2008. – № 2. – С. 5-12.
6. Савельев, В. С. Панкреонекрозы / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич. – М. : Мед. информ. агентство, 2008. – 258 с.
7. Bhatnagar, A. Immunological findings in acute and chronic pancreatitis / A. Bhatnagar, J. D. Wig, S. Majumdar // *ANZ J. Surg.* – 2003. – Vol. 73, № 1-2. – P. 59-64.
8. Clinical evaluation of serum interleukin 10 in patients with acute pancreatitis / X. C. Han, Y. C. Zhang, Y. Wang [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2003. – Vol. 2, № 1. – P. 135-138.
9. Influence of molecule CD 11b blockade on the course of acute ceruleine pancreatitis in rats / S. Hac, M. Dohosz, J. Kaczor [et al.] // *Exp. Mol. Pathol.* – 2004. – Vol. 77, № 1. – P. 57-65.
10. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R. P. Dellinger, J. M. Carlet, H. Masur [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 32, № 3. – P. 858-873.

THE IMMUNE STATUS AND ITS CORRECTION AT ACUTE BILIARY PANCREATITIS

**I.P. Parfenov
A.L. Jarosh
O.S. Sergeev
A.V. Soloshenko**

*Belgorod
State
University*

e-mail: jarosh78@rumbler.ru

Character and degree of infringements of indicators of the immune status at patients with acute biliary pancreatitis at impacted ampullary stones. Efficiency of use aminodihydroptalasin-edione sodium in correction of immune disturbances at patients with acute biliary pancreatitis at impacted ampullary stones.

Key words: acute pancreatitis, choledocholitis, immune status.