



УДК: 616.37-002-089.168.1:615.37

Р.А. Беловолова<sup>1</sup>, Е.И. Возлюбленный<sup>2</sup>

## ОБОСНОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

<sup>1</sup>НИИ «Клинической иммунологии»*Ростовского государственного медицинского университета,  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29. E-mail: rb2010@mail.ru*<sup>2</sup>МЛПУЗ «Городская больница № 20»,*Россия, 344091, г. Ростов-на-Дону, пр. Коммунистический, 39.*

Цель: определить особенности иммунного статуса у больных в послеоперационном периоде с острым деструктивным панкреатитом и разработать схемы проведения иммуноткоррекции в зависимости от стадии и тяжести процесса и фазы иммунологической реакции.

Материалы и методы: определение иммунного статуса включало изучение клеточного, гуморального, фагоцитарного звена иммунной системы по общепринятым методикам. Иммуноткоррекцию проводили ронколейкином с последующим применением Т-активина, полиоксидония, дерината по результатам иммунограммы.

Результаты: У больных с острым деструктивным панкреатитом в послеоперационном периоде выражены процессы эндогенной интоксикации, иммуносупрессии.

Выводы: включение в комплексную терапию иммуномодуляторов значительно улучшает эффективность лечения, что подтверждается положительной динамикой иммунологических показателей.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, панкреонекроз, гнойно-септические осложнения, иммунодефицитное состояние, ронколейкин, полиоксидоний, деринат.

R.A. Belovolova<sup>1</sup>, E.I. Vozlublennuy<sup>2</sup>

## PECULIARITIES OF DIFFERENTIATE IMMUNOCORRECTION OF SURGICAL PATIENTS WITH ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS IN POSTOPERATIVE PERIOD

<sup>1</sup>Research Institute of Clinical Immunology*of Rostov State Medical University,**29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: rb2010@mail.ru*<sup>2</sup>State Municipal Institution, Municipal Hospital № 20,*39 Kommunisticheskii av., Rostov-on-Don, 344091, Russia.*

Purpose: To detect the peculiarities of immunological status of patients with acute destructive pancreatitis in postoperative period and to develop the scheme of immune correction according to stage and difficulty of immune response process and phase.

Materials and Methods: The identification of immunological status included the standart analysis of cellular, humoral, phagocital components of immune system. The immune correction was carried out with Roncoleukinum followed by Tactivinum, polyoxidonium, Derinat according to the immunogram results.

Results: Auto-toxemia and immunosuppression are present in patients with acute destructive pancreatitis in postoperative period.

Summary: Immunomodulators in complex therapy improve the efficiency of treatment which is confirmed by positive movements in immunological characteristics.

Keywords: Acute destructive pancreatitis, pancreatonecrosis, purulent-septic complications, immunodeficiency state, Roncoleukinum, polyoxidinium, Derinat.



## Введение

Лечение острого деструктивного панкреатита (ОДП) – одна из сложных и актуальных проблем абдоминальной хирургии и клинической иммунологии [1, 2]. У 15-20% больных острым панкреатитом развивается деструкция поджелудочной железы, причем у 40-70% больных с панкреонекрозом формируются гнойно-септические осложнения (ГСО), летальность при которых достигает 80% [3]. Основу патогенеза ОДП составляют процессы местного и системного воздействия панкреатических ферментов, цитокинов различной природы, в том числе интерлейкинов, простагландинов, лейкотриенов, мощное воздействие которых приводит к последовательной и/или синхронной смене в различных анатомических зонах ПЖ и органов брюшной полости процессов воспаления, некробиоза, некроза, инфицирования. Важное место в патогенезе ГСО при панкреонекрозе принадлежит интестиногенной транслокации бактерий [4]. При ОДП развивается антигенемия, источниками которой становятся аутоантигены, образующиеся в результате протеолиза ткани ПЖ, других органов и тканей (печени, почек, сердца и др.), АГ, образующиеся в результате деструкции форменных элементов крови, эндотелия сосудов, деградациии белковых молекул. Дополнительным источником антигенов становятся микробы кишечного происхождения и их токсины. Мощное воздействие патогенетических факторов: гиперфертенемия, гиперцитокинемия, гиперантигенемия, эндотоксикоз – резко изменяют функциональную активность иммунной системы, что приводит к развитию «панкреатогенного иммунодефицита», характеризующегося угнетением противоинфекционной резистентности организма, что проявляется развитием сепсиса, полиорганной недостаточности [2,5,6]. Накоплен положительный опыт включения иммуномодуляторов в комплексную терапию ОДП и его осложнений [2,6-9]. Однако, учитывая многокомпонентность патогенеза ОДП, длительность и стадийность его развития, фазность формирующихся иммунологических реакций, назрела настоятельная необходимость в разработке патогенетически обоснованной динамичной, дифференцированной и комплексной иммунокоррекции и иммунореабилитации таких пациентов.

Цель: определить особенности иммунного статуса у больных в послеоперационном периоде с острым деструктивным панкреатитом и разработать схемы проведения иммунокоррекции в зависимости от стадии и тяжести процесса и фазы иммунологической реакции.

## Материалы и методы

Из 180 пациентов с острым панкреатитом, находящихся на лечении в хирургическом отделении в 2009–2010 гг. у 22 больных (12,2%) развился панкреонекроз. Всем пациентам проведено полное клинико-лабораторное и УЗИ-обследование согласно стандартам диагностики и лечения ОП [10]. 15 пациентам с ОДП в фазе гнойно-септических осложнений (панкреонекроз, парапанкреатические инфильтраты, гнойные затеки, развитие сепсиса) проведено иммунологическое обследование, включающее определение ОАК, лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), субпопуляций лимфоцитов периферической крови ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD19^+$ ) с помощью моноклональных антител; определение сыво-

роточных иммуноглобулинов основных классов (М, G, A) в реакции иммунодиффузии по G.Mancini et.al (1963); метаболической активности нейтрофилов (НСТ-тест), уровня ЦИК – осаждением 4,16% раствора ПЭГ. Хирургическая санация гнойно-некротических очагов проводилась путем некротомии и дренирования гнойных очагов под контролем УЗИ. Лекарственная терапия включала на этом этапе обязательное использование антибиотиков с подбором чувствительности к ним высеваемой при бактериологическом обследовании микрофлоры. Наличие интоксикационного синдрома требовало проведения дезинтоксикационной терапии. Метаболические нарушения, вынужденное голодание корригировалось включением в комплексную терапию цитофлавина и панангина, нутритивной поддержки и энергетического обеспечения. На фоне базисной терапии проводили иммунокоррекцию, которая включала: введение ронколейкина в дозе 0,25 – 0,5 мг (разведенном в 250,0 или 400,0 мл раствора 0,9% NaCl) с добавлением альбумина 1 раз в сутки внутривенно капельно через 2 суток в количестве 3-5 инфузий. Иммуномодуляторы – полиоксидоний или Т-активин – применяли индивидуально по результатам иммунологического обследования. Деринат использовали в стадию реконвалесценции как препарат направленного репаративного и регенеративного механизма действия. Полиоксидоний применяли в дозе 6 мг. в/м 1 раз в сутки через день – 5 инъекций. Показанием к его выбору было снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, умеренный лейкоцитоз и отсутствие выраженного сдвига нейтрофильного ряда влево. Дополнительным показанием к назначению полиоксидония служило наличие оксидантного стресса, эндотоксикоза, поскольку полиоксидоний, помимо иммуномодулирующего эффекта, обладает дезинтоксикационным и антиоксидантным механизмом действия. Предпочтение Т-активину отдавали в случае выраженной лимфопении. Т-активин вводился п/к 1 раз в сутки в дозе 1,0 мл ежедневно в течение 6 дней, затем через день – 4 инъекции. Длительность приема иммуномодуляторов и их эффективность контролировалась ОАК. Пациенты обследовались в послеоперационном периоде при развитии ГСО перед хирургической санацией и после лечения (перед выпиской).

## Результаты и обсуждение

Состояние больных по их самочувствию и клинической симптоматике оценивалось как тяжелое или средней тяжести: что проявлялось симптомами интоксикации, наличием лихорадки, тахикардии, одышки, общей слабости. У всех обследованных пациентов выявлены значительные изменения в общем анализе крови, которые проявлялись лейкоцитозом со сдвигом нейтрофильного ряда влево, относительной лимфопенией различной степени выраженности. Резко увеличивался ЛИИ, особенно при тяжелом течении ОДП (до 7,2 – 8,0 ед.). Изменения иммунного статуса свидетельствовали о дисфункции иммунной системы, что проявлялось дисбалансом субпопуляционного состава лимфоцитов, дисиммуноглобулинемией, нарушением фагоцитарной активности нейтрофилов, увеличением уровня ЦИК.

Сотношение субпопуляций лимфоцитов характеризовалось снижением количества  $CD3^+$  (до  $47,2 \pm 1,3\%$ );  $CD4^+$  (до  $26,4 \pm 0,8\%$ )- лимфоцитов и значительным увели-



чением содержания  $CD8^+$  (до  $28,0 \pm 0,6\%$ ) и/или  $CD16^+$  (до  $53,4 \pm 1,9\%$ )-лимфоцитов, что свидетельствует о снижении хелперной фракции лимфоцитов и увеличении лимфоцитов, обладающих супрессорно-цитотоксическими свойствами, увеличением количества натуральных киллеров. Полученные данные свидетельствуют, что клеточный иммунодефицит при ОДП характеризуется не только угнетением хелперного звена Т-лимфоцитов, но и нарушением регуляторной функции  $CD8^+$ -лимфоцитов, увеличением супрессии иммунного ответа, усилением цитотоксических эффектов за счет увеличения количества натуральных киллеров, что согласуется с результатами других исследователей [8,11]. Возможно, что увеличение количества натуральных киллеров отражает выраженность деструктивных процессов при ОДП и может служить одним из их диагностических маркеров. Дисиммуноглобулинемия характеризовалась увеличением содержания сывороточных иммуноглобулинов, преимущественно классов М и А разной степени выраженности. Нарушения фагоцитарной активности нейтрофилов проявлялись угнетением метаболической их активности, особенно в стимулированном НСТ-тесте, коэффициент стимуляции составлял 1,4-1,6. У всех обследованных пациентов регистрировался повышенный уровень ЦИК ( $108,0 \pm 10,6$  ед.), что в сочетании с высоким ЛИИ свидетельствует

о высоком уровне эндогенной интоксикации как за счет усиленного протеолиза, так и снижения элиминационной функции фагоцитов.

Включение иммунокоррекции (последовательно: ронколейкин, полиоксидоний или Т-активин, деринат) в комплексную терапию ОДП заметно улучшал результаты лечения таких больных за счет повышения противоинфекционной резистентности и пролонгирования времени для хирургической санации гнойных очагов. Летальность среди больных с ОДП, получавших иммунокоррекцию, снизилась до 18,86% (36,3% в группе сравнения). При использовании иммунокоррекции отмечено улучшение самочувствия, общего состояния больных, снижение выраженности и длительности лихорадки, улучшение состояния послеоперационных ран (уменьшение выраженности воспалительной реакции, количества отделяемого), более быстрое восстановление функции кишечника, что подтверждалось лабораторными данными: снижение выраженности лейкоцитоза, лимфопении, снижение ЛИИ. В показателях иммунного статуса отмечалась тенденция к нормализации его параметров, что проявлялось повышением количества  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ -лимфоцитов и уменьшением содержания относительно исходного уровня  $CD8^+$  и  $CD16^+$  – лимфоцитов (рис. 1).

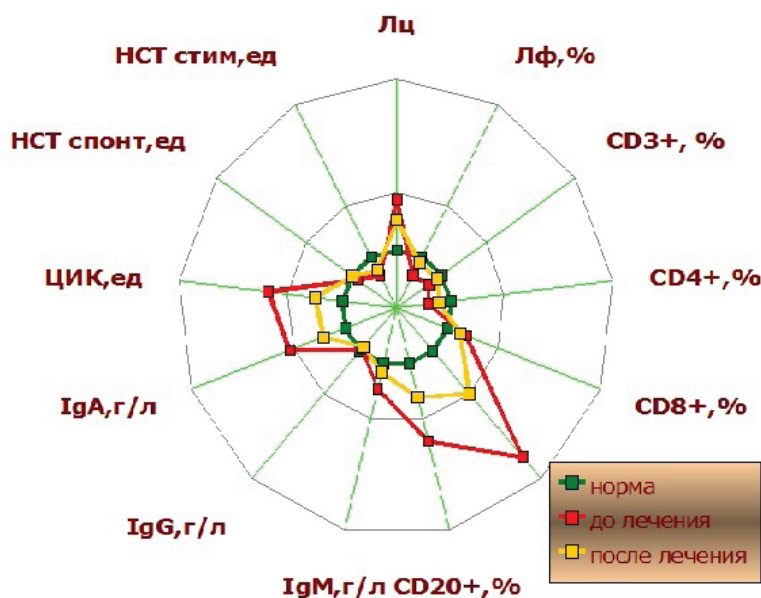


Рис.1. Параметры иммунного статуса у больных с ОДП до- и после иммунокоррекции.

Все больные были выписаны на амбулаторное долечение. Необходимо отметить, что полного восстановления иммунного статуса не происходило, выявленные нарушения сохранялись спустя 1,5-2 месяца после выписки, что проявлялось дисбалансом субпопуляций лимфоцитов с повышенным содержанием  $CD8^+$  (28-30%) и  $CD16^+$ -лимфоцитов (34-46%), уменьшением ИРИ (до 1,2-1,4), дисиммуноглобулинемией, увеличенным уровнем ЦИК, повышенным ЛИИ до 1,2-1,6. Сохраняющаяся дисфункция иммунной системы свидетельствует о том, что полного купирования воспалительного процесса в поджелу-

дочной железе и других органах спустя 1,5-2 месяца не происходит, что диктует настоятельную необходимость проведения метаболической коррекции и длительной дифференцированной иммунореабилитации.

Анализ полученных данных в сопоставлении с данными литературы убедительно свидетельствует о необходимости проведения комплексной иммунокоррекции с учетом стадии патологического процесса и фазы реакции иммунной системы. Терапевтический эффект ронколейкина – рекомбинантный интерлейкин 2 человека связан с его иммунокорригирующим механизмом действия, на-



правленного на усиление и оптимизацию противобактериального иммунитета [12]. Поскольку показанием к его назначению считается лимфопения, зарегистрированная в ОАК, этот препарат можно считать скоропомощным иммуномодулятором, действующим как заместительная цитокинотерапия и не требующим обязательного расширенного иммунологического обследования.

Другим патогенетически обоснованным иммуномодулятором является полиоксидоний. Показанием для его применения у больных ОДП может служить снижение фагоцитарной активности, усиление процессов ПОЛ. Установлено, что иммуномодулирующий эффект полиоксидония связан с воздействием на факторы естественной резистентности, что проявляется активацией факторов моноцитарно-макрофагальной системы, увеличением бактерицидности макрофагов, нейтрофилов, увеличением активности натуральных киллеров, повышением продукции антител [13,14]. Детоксицирующий механизм действия полиоксидония определяется его способностью к абсорбции с многочисленными положительно заряженными группировками токсинов бактериальной и небактериальной природы. Антиоксидантный эффект полиоксидония связан с ингибированием свободно-радикальных реакций за счет перехвата и элиминации кислородных

радикалов, торможения реакций свободнорадикальной перекисидации [13,15]. Сочетание иммуномодулирующей, антиоксидантной, дезинтоксикационной активности в одном препарате делает использование полиоксидония в комплексной лечении ОДП патогенетически обоснованным, что определяет его высокую терапевтическую эффективность.

Т-активин в силу своего направленного действия на Т-клеточное звено иммунитета включался нами в комплексную терапию при длительном и резком снижении содержания Т-лимфоцитов.

### Заключение

Полученные данные свидетельствуют, что иммунорекоррекция при лечении ОДП должна строиться с учетом не только фазы развития патологического процесса, но и особенностей иммунного статуса, она должна быть этапной и дифференцированной. Дальнейшее развитие исследований в этом направлении будет включать разработку схем целенаправленной и комбинированной иммунорекоррекции с учетом индивидуальных особенностей течения патологического процесса.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Толстой А.Д. Иммунные нарушения и методы иммуноориентированной терапии // Terra Medica. - 2003. - №4. - С. 28-31.
2. Щелянов Д.С., Шеянов С.Д. Клинические проявления и тактика лечения острого деструктивного панкреатита в стадиях перипанкреатического инфильтрата и гнойно-септических осложнений у пациентов различных возрастных групп // Вестник С.-Петербургского университета. - 2008. - Сер.11, вып.1. - С.77-92.
3. Деструктивный панкреатит: алгоритмы диагностики и лечения // <http://www.endomedium.ru/stat.php?op=view&stat==32>
4. Новиков С.В. Современные методы лечения острого деструктивного панкреатита // <http://www.klinika23.ru/yzi/63-pankreanekroz>
5. Curley P.Y. Endotoxin cellular immune dysfunction and acute pancreatitis // Ann.R. Coli Engl. - 1996. - V.78(6). - P.531-5.
6. Агаев Б.А., Мамедова Н.А. Послеоперационное лечение больных острым панкреатитом // Ж. Хирургия им. Н.И. Пирогова. - 2009. - №8. - С.73-76.
7. Аверкиев В.А., Тарасенко В.С., Латышева Т.В. и др. Коррекция иммунных нарушений у больных с панкреонекрозом // Ж.Иммунология. - 2002. - №6. - С.359-363.
8. Брискин Б.С., Яровая Г.А., Савченко З.И. Иммунные и ферментативные нарушения у больных с острым панкреатитом // Хирургия. - 2001. - №7. - С.21-24.
9. Шиляев А.В. Прогнозирование гнойных осложнений при остром деструктивном панкреатите с учетом иммунных нарушений и их коррекция: Авт. Дис. ... к.м.н. - С-Петербург, 2007.
10. Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Сухарев В.Ф. и др. Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечения), МКБ-10, к. 85. - СПб., 2004. - 12 с.
11. Дибиров М.Д., Акопян В.С., Родионов И.Е. и др. Иммунный статус у больных с острым деструктивным панкреатитом на фоне алкогольной интоксикации // Мед.акад.журн. - 2007. - Т.7(Приложение10). - С.176-178.
12. Егорова В.Н., Попович А.М., Ронколейкин. Опыт применения в хирургии и реанимации. - СПб.:Изд-во Альтернативная полиграфия, 2004. - 48 с.
13. Пинегин Б.В., Ильина Н.И., Латышева Т.В. и др. Полиоксидоний в клинической практике (Под редакцией А.В.Караулова). - М.: ГЕОТАР-Медия, 2008. - 136 с.
14. Пинегин Б.В., Ильина Н.И. и др. Клинические аспекты применения иммуномодулятора Полиоксидония (Методическое пособие для врачей). - М., 2002. - 23 с.
15. Некрасов А.В., Пучков Н.Г. Полиоксидоний: основы синтеза и свойства // Иммунология. - 2002. - №2. - С.329-330.

ПОСТУПИЛА: 20.07.2011