

ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

О.В. Бережная, А.Ю. Корольков

Кафедра факультетской хирургии
Российский университет дружбы народов
Ул. Миклухо-Маклая, 8, 117198 Москва, Россия

Представлены результаты обследования и лечения 52 пациентов с деструктивным панкреатитом. Проведен анализ клинических и лабораторных данных. Изучена экспрессия поверхностных общелейкоцитарных и активационных маркеров лимфоцитов периферической крови (CD3, CD4, CD8, CD19) у пациентов двух групп. Выявлено подавление Т-звена иммунитета с развитием иммунодефицита разной степени тяжести. Выявлена зависимость тяжести течения заболевания и вероятности развития гнойных осложнений от уровня подавления иммунной системы. У 28 больных для коррекции вторичного иммунодефицита был применен препарат арбидол, который обладает иммуномодулирующим, дезинтоксикационным свойством, способствует снижению числа гнойно-септических осложнений, сокращению продолжительности пребывания в стационаре и уменьшению летальности.

Ключевые слова: панкреонекроз; иммунодефицит; арбидол.

Данные литературы свидетельствуют о том, что болезни органов пищеварения сопровождаются изменениями функциональных свойств иммунокомпетентных клеток, выраженными в различной степени в зависимости от характера пораженного органа, этиологического фактора, активности патологического процесса, его распространенности, терапии. Какова же роль иммунных реакций в развитии и течении болезней органов пищеварения, деструкции их тканей? В настоящее время дать однозначный и исчерпывающий ответ на этот вопрос невозможно, поскольку роль иммунных реакций при заболеваниях этих органов определяется многими факторами экзогенной и эндогенной природы [3; 5; 10].

Важнейшим и необходимым этапом в совершенствовании профилактики, диагностики и лечения иммунопатологических состояний является решение вопроса об участии иммунологических реакций в данном заболевании. В последние годы активно изучается роль Т- и В-систем иммунитета при деструктивном панкреатите [4; 7; 9].

В связи с этим в данной работе мы попытались изучить иммунный статус у больных панкреонекрозом в динамике течения заболевания, а также определить характер его нарушений и выделить некоторые прогностически значимые показатели в развитии гнойно-воспалительных осложнений.

Главным вопросом иммунотерапии в лечении гнойных осложнений деструктивного панкреатита является выбор наиболее оптимального препарата. Тяжесть состояния больных, явления тяжелой эндогенной интоксикации, нарушение процессов энтерального всасывания и нутритивного статуса приводят к необходимости использования в комплексной терапии больных панкреонекрозом иммуностимуляторов

средств, быстро проникающих в жидкости и ткани организма в условиях массивного выброса факторов агрессии и оказывающих эффективное пролонгированное системное лечебное воздействие.

В связи с вышеизложенным представляет интерес использование препарата арбидол. Арбидол является индуктором эндогенного интерферона. Это иммуномодулирующий и противогриппозный препарат, который обладает интерферониндуцирующими свойствами и антиоксидантной активностью, стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета, фагоцитарную активность макрофагов, повышает устойчивость организма к бактериальным и вирусным инфекциям. Препарат высоко эффективен для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений и хирургической инфекции. Клинические испытания арбидола на более чем 10000 пациентов не выявили никаких серьезных побочных эффектов. Противопоказанием может быть только индивидуальная непереносимость.

Четкой информации о применении препарата у больных деструктивным панкреатитом нами не найдено.

Материал работы базируется на данных обследованиях 52 больных панкреонекрозом. Среди обследованных женщин было 14 (27%), мужчин — 38 (73%). Возраст больных от 19 до 82 лет ($51,4 \pm 1,9$ года). У большинства пациентов имелись сопутствующие заболевания, которые встречались тем чаще, чем старше был возраст (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь, ожирение, сахарный диабет и др.). Большинство больных 39 (75%) поступили в стационар в сроки 24-72 ч от начала заболевания, 13 пациентов (25%) поступили менее чем через 24 часа от начала заболевания. Всем больным при поступлении в стационар проводили стандартную лабораторную и инструментальную диагностику с включением исследования иммунного статуса и базисную терапию, включающую ингибиторы ферментов поджелудочной железы (трасилол, контрикал, гордокс), антибиотики, инфузионно-детоксикационную терапию, спазмолитики, дезагреганты, а также терапию, направленную на коррекцию аутоиммунных процессов (кортикостероидные гормоны, антигистаминные препараты, цитостатики) в 3-4-е сутки.

В иммунологических исследованиях использовали лейкоцитарную суспензию и выделенные лимфоциты. Определение общего количества Т-лимфоцитов (CD3+) и их субпопуляционный анализ (CD4+, CD8+) проводили с использованием моноклональных антител фирмы «Dacopatts» в тесте непрямой иммунофлюоресценции. Для определения В-лимфоцитов использовали в качестве маркеров иммуноглобулиновые детерминанты, синтезируемые клеткой, а также реакцию прямой иммунофлюоресценции с поливалентными мечеными ФИТЦ (фитоизотиоцианид) антисыворотками. Исследование выполнено на базе ГНЦ РФ Института Иммунологии МЗ РФ.

Статистический анализ данных выполнялся с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., USA).

Все больные разделены на две группы: I основную (28 больных), в которой был применен в комплексе с базисной терапией иммуномодулятор (арбидол) и II группу сравнения (24 больных).

Курсовая доза составила 1000 мг, по 200 мг через день в течение 10 дней от момента поступления. Препарат вводился через зонд для энтерального питания в виде суспензии.

У 7 (25%) больных в основной группе и у 10 (41,6%) больных в контрольной группе с лечебной и диагностической целью применяли лапароскопию, дренирова-

ние брюшной полости, сальниковой сумки и малого таза. Лапаротомия выполнена 2 больным (8,3%) основной группы и 4 больным (14,2%) контрольной группы. У 23 больных хирургические вмешательства не производились.

В случае образования и нагноения жидкостных образований сальниковой сумки или кист поджелудочной железы, абсцедирования забрюшинной клетчатки эхо-контролируемое дренирование гнойных полостей произведено у 3 пациентов (10,7%) основной группы и 6 больным (25%) контрольной группы.

Нами проведено комплексное изучение параметров эндотоксикоза и иммунологических параметров при поступлении на 10-е и 20-е сутки от начала заболевания у пациентов обеих групп.

При рассмотрении динамики уровня лейкоцитов периферической крови мы наблюдали снижение абсолютного количества лейкоцитов в обеих группах на 10-е сутки: в основной группе до $(10,8 \pm 1,2) \times 10^9/\text{л}$ и менее значимую в контрольной группе до $(16,8 \pm 0,1) \times 10^9/\text{л}$ с дальнейшим снижением на 20-е сутки в основной группе до $(7,8 \pm 0,9) \times 10^9/\text{л}$ и в контрольной группе до $(9,9 \pm 0,4) \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$).

Таблица 1

Динамика лейкоцитоза, ЛИИ у больных двух групп

Показатель	Группа	При поступлении	10-е сутки	20-е сутки
Лейкоцитоз, $\times 10^9$	I	$12,8 \pm 1,6$	$10,8 \pm 1,2^*$	$7,8 \pm 0,9^*$
	II	$17,9 \pm 2,1$	$16,8 \pm 0,1^*$	$9,9 \pm 0,4^*$
ЛИИ, отн ед	I	$6,9 \pm 0,8$	$4,6 \pm 0,4^*$	$3,3 \pm 0,1^*$
	II	$5,5 \pm 0,8$	$6,9 \pm 0,3^*$	$4,9 \pm 0,4^*$

Примечание: * — различия достоверны при $p < 0,05$.

В основной группе наблюдалось более значительное снижение ЛИИ, что свидетельствовало в пользу детоксикационного эффекта препарата (табл. 1).

Таблица 2

Динамика иммунного статуса на 10 и 20 сутки

Показатель	Группа	При поступлении	10 сутки	20 сутки
CD3+, %	I	$56,2 \pm 0,37$	$60,9 \pm 1,1^*$	$59,8 \pm 0,9^*$
	II	$56,9 \pm 1,9$	$52,2 \pm 0,6^*$	$48,2 \pm 0,2^*$
CD4+, %	I	$46,9 \pm 0,3$	$49,9 \pm 0,6^*$	$44,1 \pm 1,2^*$
	II	$43,9 \pm 0,4$	$36,2 \pm 0,2^*$	$38,5 \pm 0,3^*$
CD8+, %	I	$17,5 \pm 0,6$	$15,7 \pm 0,7$	$18,1 \pm 0,8$
	II	$19,7 \pm 0,6$	$15,3 \pm 0,3^*$	$17,4 \pm 0,6$
ИРИ (CD4+CD8+)	I	$2,6 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,3^*$	$2,4 \pm 0,1$
	II	$2,2 \pm 0,6$	$2,3 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,5$
CD19+, %	I	$20,7 \pm 1,6^*$	$21,9 \pm 0,8^*$	$23,9 \pm 1,2^*$
	II	$18,5 \pm 0,6$	$12,2 \pm 0,3^*$	$10,9 \pm 0,3^*$
Т-активные лимфоциты, %	I	$16,2 \pm 1,8$	$23,2 \pm 0,8$	$26,2 \pm 1,8$
	II	$20,4 \pm 2,2$	$20,7 \pm 1,3$	$22,4 \pm 1,0$

Примечание: * — различия достоверны при $p < 0,05$.

С учетом того, что инфекционно-воспалительные осложнения развиваются во вторую фазу течения панкреонекроза [1; 2; 6], были исследованы некоторые иммунологические показатели в I-й и II-й группах больных на 10-е и 20-е сутки заболевания (табл. 2). При применении арбидола уже к 10-м суткам нормализуется уровень CD3+, CD4+, CD8+ ($p < 0.05$), соотношение CD4/CD8 возрастает до $3,4 \pm 0,3$ ($p < 0.05$), с последующим значением к 20-м суткам до $2,4 \pm 0,1$. Данные результаты можно объяснить «разблокированием» иммунной системы у больных I группы и, напротив, сохраняющимся «иммунопараличом» у больных контрольной группы [8].

У пациентов основной группы одновременно с нормализацией лабораторных показателей наблюдается ускорение очищения раны и процессов регенерации, уменьшение секвестрации ткани поджелудочной железы.

Летальность в контрольной группе составила 16,6% (4 из 24), в группе с включением арбидола — 3,5% (1 из 28) ($p < 0.05$), длительность пребывания в стационаре сократилась с $31,3 \pm 12,7$ до $24,6 \pm 5,4$ койко-дня ($p < 0,05$).

Причинами смерти в обеих группах явились развитие выраженного синдрома эндогенной интоксикации, полиорганной недостаточности и гнойно-септических осложнений.

Таким образом, введение арбидола в комплексное лечение деструктивного панкреатита оказывает стимулирующее действие на все звенья иммунитета и устраняет дисбаланс иммунорегуляторных клеток, что положительно влияет на течение и исход заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурневич С.З., Гельфанд Б.Р., Орлов Б.Б., Цыденжаков Е.Ц. Деструктивный панкреатит: современное состояние проблемы // Вестник хирургии. — 2000. — № 159 (2). — С. 116-123.
2. Костюченко А.Л. Деструктивный панкреатит: стратегия и тактика лечения на современном этапе (впечатления участника IX съезда хирургов 20-22 сентября 2000 г.) // Вестник хирургии. — 2001. — № 160 (4). — С. 110-113.
3. Кузин М.И. Синдром системного ответа на воспаление // Хирургия. — 2000. — № 2. — С. 54-59.
4. Кузнецов Н.А., Родоман Г.В., Лаберко Л.А., Бронитвейн А.Т., Коротаев А.Л., Шалаева Т.И., Шапошников М.В. Экстрокорпоральные детоксикация у больных деструктивным панкреатитом // Хирургия им. Пирогова Н.И. — 2005. — № 11. — С. 32-36.
5. Панцырев Ю.М. Материалы IX всероссийского съезда хирургов. — Волгоград, 2000.
6. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Вопросы классификации и хирургического лечения панкреонекроза // Анналы хирургии. — 1999. — № 4. — С. 34-39.
7. Субботин И.В. Лимфогенные методы воздействия в комплексном лечении острого панкреатита: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1999. — 36 с.
8. Толстой А.А., Багненко С.Ф., Красногоров В.Б., Курыгин А.А., Гринев М.В., Лапшин В.Н., Гольцов В.Р. Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечения) // Хирургия им. Пирогова Н.И. — 2005. — № 7. — С. 19-23.
9. Bober J., Harbulak P. Continuous lavage in the treatment of severe necrotizing pancreatitis // Rozhl Chir. — 2003. — Vol. 82. — № 5. — P. 245-249.

10. Mayerle J., Simon P., Kraft M. et al. Conservative treatment of acute pancreatitis // Med Klin (Munich). — 2003. — № 98 (12). — P. 744-749.

IMMUNE DISORDERS IN DESTRUCTIVE PANCREATITIS AND THEIR CORRECTION

O.V. Berezhnaya, A.U. Korolkov

Department of Surgery
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya st., 8, 117198 Moscow, Russia

The investigation shows the results of diagnostic tests and treatment of 52 patients with necrotic pancreatitis with the analyzing of clinical symptoms and laboratory data. The peripheral blood total leucocytes and lymphocytes level (CD3, CD4, CD8, CD19) was studied in patients of two groups. The decreasing of T-part of immunity with manifestation of different stage of immunodeficiency was found of. The correlation of illness severity, risk of puss-septic complication with the level of immune decreasing was estimated. "Arbidol" as an immune corrector and disintoxicant was used in 28 patients for correction of secondary immunodeficiency, decreasing of number of puss-septic complications, hospital period of treatment and mortality rate.

Keywords: pancreonecrosis; immunodeficiency; Arbidol.