

Коррекция нарушений иммунной системы у больных с деструктивным панкреатитом иммуномодуляторами разных групп

Н.Ю.Епифанова³, И.Г.Коняев³, В.Л.Голубева¹, Л.Д.Серова¹, А.О.Гаврилов², Ю.А.Епифанов³, С.В.Савин³

¹Российский геронтологический научно-клинический центр, лаборатория иммуномодуляторов, Москва (зав. лабораторией – д.б.н. В.Л.Голубева);

²Научно-исследовательский испытательный комплекс хирургии крови РАМН, Москва (директор – проф. А.О.Гаврилов);

³Подольская городская клиническая больница (главный врач – В.В.Громов)

Рассматриваются результаты лечения 54 больных панкреонекрозом в возрасте от 21 года до 84 лет, течение заболевания которых осложнилось присоединением вторичной гнойной инфекции. В качестве исследуемых иммуномодуляторов были выбраны имунофан (15% наблюдений), тимоген (13%), антилимфолин (33%), иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения (11%). Пациенты, не получавшие иммунокорректирующую терапию, составили 28% наблюдений. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови определяли методом лазерной проточной цитофлюориметрии с помощью моноклональных антител. Определялась концентрация в крови IgG, IgA, IgM, исследовалась функциональная способность нейтрофилов и моноцитов/макрофагов. Сравнение полученных результатов показало явные преимущества антилимфолина: развитие иммуностимулирующего эффекта у пациентов, получавших антилимфолин (АТГ), проходило в 2 и более раз быстрее, чем при использовании тимогена и имунофана, что отражалось на качестве лечения, длительности медикаментозной терапии и сроках выздоровления больных. Полученные результаты позволяют считать целесообразным использование иммуномодуляторов у данной группы больных, причем предпочтение следует отдавать антилимфолину.

Ключевые слова: панкреатит, иммунитет, иммуномодуляторы, антилимфолин, иммунокоррекция, гнойные осложнения

Correction of immune dysfunction in patients with destructive pancreatitis using different types of immune modulators

N.Yu.Epifanova³, I.G.Konyaev³, V.L.Golubeva¹, L.D.Serova¹, A.O.Gavrilov², Yu.A.Epifanov³, S.V.Savin³

¹Russian Gerontology Research and Clinical Center, Laboratory of Immune Modulators, Moscow (Head of the Laboratory – DBSci V.L.Golubeva);

²Research and Test Complex of Blood Surgery, RAMS, Moscow (Director – Prof. A.O.Gavrilov);

³Podolsk Municipal Clinical Hospital (Chief Doctor – V.V.Gromov)

The paper presents treatment results for 54 patients of 21-84 years old with pancreatic necrosis complicated by secondary purulent infection. The following immune modulating therapies were used: imunophan (15%), thymogen (13%), antilympholin – ATG (33%), VVIG (11.1%). 15 patients (28%) did not receive immune modulators. Evaluation included determination of peripheral blood lymphocyte subtypes by laser flow cytometry using respective monoclonal antibodies, IgG, IgA and IgM blood level measurement and quantification of neutrophil and monocyte/macrophage functional activity. The results showed clear advantages of antilympholin: immune stimulation in ATG-treated patients developed 2 and more times quicker as compared to thymogen and imunophan, and this difference influenced treatment length and quality, as well as timing of patients' recovery. The authors make a conclusion about expediency of immune modulating therapy of these patients' category with preference given to antithymocytic immunoglobulin (ATG).

Key words: pancreatitis, immunity, immune modulators, antilympholin, immune correction, purulent complications

Для корреспонденции:

Епифанова Наталья Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог Подольской городской клинической больницы

Адрес: 142100, Московская область, Подольск, ул. Кирова, 38

Телефон: (4967) 57-3867

E-mail: ne_nato2007@mail.ru

Статья поступила 06.07.2009 г., принята к печати 24.02.2010 г.

3 аболееваемость острым панкреатитом из года в год неуклонно растет. У 15–20% пациентов развитие острого панкреатита носит деструктивный, некротический характер [1, 2].

Лечение больных острым деструктивным панкреатитом (ОДП), или, как чаще его называют, панкреонекрозом, традиционно считается одной из самых сложных проблем в хирур-

гической практике. Вторичная инфекция возникает у 5% больных панкреонекрозом, при этом летальность достигает 80% [3]. У данной категории больных с первых суток заболевания наблюдается угнетение иммунной защиты, и чем тяжелее протекает заболевание, тем в большей степени выражена иммунодепрессия [4, 5]. Несмотря на проведение оперативных вмешательств и применение обширного арсенала медикаментозных средств – антибактериальных, антисекреторных, анестетиков, спазмолитических препаратов, цитостатиков (5-фторурацил) и других (которые сами по себе могут вызвать развитие вторичного иммунодефицита), не всегда удается достичь желаемого результата в лечении больных. В основе таких терапевтических трудностей лежит панкреатогенный иммунодефицит [6, 7]. В связи с этим ОДП, который протекает вначале как асептический, а затем как инфекционный процесс, следует рассматривать и с позиции иммунологии [5].

Ранним проявлением панкреатогенного иммунодефицита служит абсолютная лимфопения ($< 1,2 \times 10^9/\text{л}$) за счет снижения таких лимфоидных субпопуляций, как CD3^+ , CD4^+ и CD8^+ . Постоянство этого признака у больных с панкреонекрозом позволило считать его ранним маркером тяжести течения ОДП [8, 9]. Наряду с угнетением клеточного звена иммунитета имеет место выраженное снижение фагоцитарной активности (ФА) и фагоцитарного числа (ФЧ) нейтрофилов и моноцитов/макрофагов [10–12]. Для острого панкреатита характерно развитие дисиммуноглобулинемии: по данным С.А.Шалимова [13], отмечается повышение уровня IgA, IgG, реже IgM, по данным С.К.Вельбри [14], в большей степени повышается содержание IgM. Снижение концентраций основных классов иммуноглобулинов отмечается в крайне тяжелых случаях, когда речь идет о глубокой депрессии иммунной системы [15].

В связи с этим, по нашему мнению, в комплексные программы лечения больных с деструктивным панкреатитом, особенно в фазе гнойных осложнений, наряду с оперативным вмешательством, проведением адекватно подобранной антибактериальной и дезинтоксикационной терапии, необходимо включать иммуномодуляторы, способствующие нормализации иммунного ответа пациентов.

Иммуномодуляторы оказывают избирательное влияние на соответствующие компоненты иммунитета, но конечный эффект их воздействия на иммунную систему всегда многогранный. Поэтому вне зависимости от исходной направленности действия иммуномодулятора в конечном итоге в той или иной степени изменяется функциональная активность всей иммунной системы в целом [16, 17].

Тема профилактики и иммунотерапии при ОДП, особенно при развившихся гнойных осложнениях, остается актуальной и сегодня.

Цель исследования – повысить эффективность лечения больных с деструктивным панкреатитом путем включения в комплексное лечение иммуномодуляторов, оказывающих влияние на клеточный иммунитет.

Пациенты и методы

Объектом исследования послужили больные ОДП, течение заболевания которых осложнилось присоединением вторичной гнойной инфекции. Больных с фибринозно-гнойным пе-

ритонитом было 8, с интраабдоминальными абсцессами – 8, с забрюшинной флегмоной – 9, с абсцедирующей кистой поджелудочной железы – 9; больных без гнойных осложнений с ферментативным перитонитом – 20. Всего в исследование включены 54 человека в возрасте от 21 года до 84 лет. Причиной возникновения ОДП были заболевания желчевыводящей системы, нарушение диеты, злоупотребление алкоголем, закрытая травма живота, послеоперационный панкреатит. У всех больных отмечали интенсивную опоясывающую боль, тошноту и повторную рвоту, повышение температуры выше 38°C , лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Диагноз верифицировали на основании клинических и лабораторных данных, результатов рентгенологического и ультразвукового исследований, компьютерной томографии.

Всем больным выполнялась срединная лапаротомия с последующим вскрытием абсцессов (у больных с интраабдоминальными абсцессами и абсцедирующими кистами), некрэктомией поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки, санацией и дренированием брюшной полости, полости малого сальника и ретропанкреатического пространства (у больных с забрюшинной флегмоной). У 8 больных дополнительно выполнена холецистэктомия.

Все больные в послеоперационном периоде находились в реанимационном отделении Подольской ГКБ. Объективизация степени тяжести больных осуществлялась с использованием шкалы APACH II. Состояние больных расценивалось как тяжелое – 20 ± 5 баллов по шкале APACH II.

Базовая терапия включала в себя обезболивание (наркотические и ненаркотические анальгетики), антибактериальные, спазмолитические, антисекреторные, антиферментные препараты, дезинтоксикационную и симптоматическую терапию.

Группу воздействия составили 18 больных, в комплексное лечение которых помимо базовой терапии был включен антитимоцитарный иммуноглобулин антилимфолин (АТГ), из них 7 человек без гнойных осложнений и 11 человек с инфицированным панкреонекрозом.

Группу сравнения (21 человек) составили больные, которые получали в комплексном лечении один из уже известных иммуномодуляторов (имунофан – 8 пациентов, тимоген – 7 пациентов), а также иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения (ВВИГ – 6 пациентов).

Контрольная группа больных (15 человек) получала в послеоперационном периоде только базовую терапию, из них 7 человек были без гнойных осложнений, 8 человек – с инфицированным панкреонекрозом.

Показанием для назначения иммуномодуляторов было снижение фагоцитарной активности и/или поглотительной способности (фагоцитарного числа) нейтрофилов и моноцитов/макрофагов.

Антилимфолин – антитимоцитарный иммуноглобулин (АТГ) – является дозозависимым препаратом, его получают из иммунной плазмы крови коз. В больших дозах ($15\text{--}25 \text{ мг/кг}$ массы тела) он действует как иммунодепрессант (регистрационное удостоверение Р N002359/01, ФСП 42-0292-1314-05), в малых дозах ($0,5\text{--}1,0 \text{ мг/кг}$) – как иммуностимулятор. В настоящей работе препарат назначали в дозе $0,5\text{--}0,8 \text{ мг/кг}$ массы тела внутривенно капельно в $200\text{--}400 \text{ мл}$ $0,9\%$ раствора натрия хлорида. Скорость введения – 30 капель в ми-

нута. Перед введением препарата всем больным проводили пробу на переносимость чужеродного белка – вводили внутривенно 0,1 мл 1% раствора АТГ. Курс лечения состоял из двух внутривенных инфузий. Интервалы между инфузиями составляли 1–2 дня.

Имунофан – синтетический регуляторный пептид. Обладает иммунорегулирующим, детоксикационным, гепатопротективным и антиоксидантным действием. Показан для профилактики и лечения иммунодефицитных состояний различной этиологии. Имунофан вводили в виде 0,005% раствора по 1,0 мл (50 мкг) внутримышечно один раз в сутки в течение 10 дней. При необходимости курс терапии увеличивали до 20 инъекций. Интервал между введениями последних 10 инъекций составлял 1–2 суток.

Тимоген – синтетический дипептид, оказывает иммуностимулирующее действие. Применяется в комплексной терапии при заболеваниях, сопровождающихся снижением клеточного иммунитета. Тимоген вводили в виде 0,01% раствора по 1,0 мл (100 мкг) внутримышечно один раз в сутки. Продолжительность терапии составляла 10–14 суток.

Имуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения («ИмБио», Нижний Новгород) представляет собой иммунологически активную фракцию, выделенную из человеческой плазмы здоровых доноров, с концентрацией белка от 4,5 до 5,5%. Активным компонентом препарата являются иммуноглобулины, обладающие активностью антител различной специфичности. Помимо основной заместительной функции при гипоглобулинемии в случае первичных и вторичных иммунодефицитов, ВВИГ, по литературным данным, влияет на неспецифическое звено иммунитета. Молекулы иммуноглобулинов состоят из двух видов фрагментов: Fab-фрагмента (от англ. «antigen binding») – антигенсвязывающего и Fc-фрагмента (от англ. «fragment crystalline») – кристаллизующегося. Иммуноглобулины, связавшись с патогенными микроорганизмами через Fab-фрагмент, соединяются своим Fc-фрагментом с Fc-рецепторами на поверхности моноцитов, макрофагов и нейтрофилов, в результате данным фагоцитирующим клеткам легче связаться через Fc-рецептор с такими подготовленными для поглощения чужеродными частицами [16, 18].

ВВИГ вводили по 25,0 мл внутривенно капельно со скоростью 30–40 капель в минуту с интервалом 24 ч. Курс терапии – 2–4 инфузии.

Лабораторное обследование включало рутинные клинико-биологические тесты, выполненные по стандартным методикам на автоматических анализаторах (общий анализ крови, КЩС, определение мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, АСТ, АЛТ, билирубина, электролитов, микробиологические методы исследования, определение чувствительности выделенных микроорганизмов к антимикробным препаратам).

Абсолютное число лимфоцитов рассчитывали, исходя из их процентного содержания и общего числа лейкоцитов.

Иммунологическое обследование включало определение субпопуляций лимфоцитов: Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), активированных Т-лимфоцитов (HLA-DR⁺), естественных киллеров (CD16⁺), В-лимфоцитов (CD20⁺). Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови определяли методом лазерной проточной цитофлуориметрии с

помощью моноклональных антител (фирма «Сорбент», Институт иммунологии, Москва). Сывороточные иммуноглобулины классов А, М, G определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Исследование фагоцитарной активности (ФА) нейтрофилов и моноцитов/макрофагов проводили путем подсчета активных клеток в мазке крови, фагоцитарное число (ФЧ) устанавливали путем подсчета числа частиц латекса (d = 1,5 мкм), поглощенных одним активным фагоцитом (нейтрофилом, моноцитом).

У всех пациентов иммунологическое обследование проводили до начала лечения, на 4-е сутки у больных, получавших АТГ и ВВИГ, и на 10-е и 20-е сутки у всех больных.

Известно, что значения нормальных иммунологических показателей варьируют в разных литературных источниках. Кроме того, в соответствии с правилами GLP (Надлежащей лабораторной практики) каждая лаборатория должна самостоятельно определить параметры норм, характерные для данной популяции. В табл. 1 приведены показатели иммунной системы в норме, полученные в клинико-диагностической лаборатории Подольской ГКБ.

Результаты исследования и их обсуждение

Всего за период 2005–2007 гг. в Подольскую ГКБ были госпитализированы 714 пациентов с диагнозом «острый панкреатит», из них 131 (18,34%) человек – с ОДП. Летальность среди больных с ОДП составила 39,69%.

Исходно в анализах крови всех больных с ОДП (как с гнойными осложнениями, так и без них) имело место угнетение клеточного звена как адаптивного, так и врожденного иммунитета. Лабораторно выявлены относительная и абсолютная лимфопения, уменьшение процентного содержания регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов – снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3⁺) за счет снижения числа Т-хелперов (CD4⁺) на фоне функциональной недостаточности нейтрофилов и моноцитов/макрофагов с той лишь разницей, что у больных с гнойными осложнениями отмече-

Таблица 1. Показатели иммунной системы у больных с деструктивным панкреатитом (панкреонекрозом) ($M \pm m$, $n = 54$)

Показатели	Норма	Панкреонекроз без гнойных осложнений (n = 20)	Панкреонекроз с гнойными осложнениями (n = 34)
Лимфоциты	18–38% 1,6–3 × 10 ⁹ /л	12,66 ± 1,20 1,50 ± 6,0	7,08 ± 2,81 0,84 ± 0,48
CD3 ⁺ , %	55–80	53,20 ± 14,60	50,92 ± 13,01
HLA-DR ⁺ , %	7–15	7,0 ± 4,9	7,9 ± 3,7
CD4 ⁺ , %	35–50	35,40 ± 4,70	31,40 ± 2,58
CD8 ⁺ , %	20–30	24,0 ± 6,9	24,0 ± 3,3
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,1–2,5	1,22 ± 0,23	1,03 ± 0,59
CD16 ⁺ , %	10–20	17,80 ± 6,50	12,66 ± 5,10
CD20 ⁺ , %	5–20	13,50 ± 5,35	16,33 ± 4,20
IgG, мг/мл	8–20	19,0 ± 2,09	21,56 ± 2,40
IgM, мг/мл	0,8–2,5	1,78 ± 0,66	2,36 ± 0,45
IgA, мг/мл	1–3	2,09 ± 0,81	3,13 ± 0,39
ФАН, %	60–80	53,28 ± 4,70	52,40 ± 7,80
ФЧ	5–9	3,68 ± 1,11	2,96 ± 0,56

CD3⁺ – Т-лимфоциты, HLA-DR⁺ – активированные Т-лимфоциты, CD4⁺ – Т-хелперы, CD8⁺ – цитотоксические Т-лимфоциты, CD4⁺/CD8⁺ – иммунорегуляторный индекс, CD16⁺ – естественные киллеры, CD20⁺ – В-лимфоциты, ФАН – фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, ФЧ – фагоцитарное число.

Таблица 2. Влияние антилимфолина на динамику показателей иммунограммы у больных с ОДП в фазе гнойных осложнений ($M \pm m$, $n = 18$)

Показатели	Норма	Исходно	Срок наблюдения		
			4-е сутки	10-е сутки	20-е сутки
Лимфоциты	18–38% 1,6–3 × 10 ⁹ /л	12,33 ± 6,26 0,91 ± 0,46	18,01 ± 2,97 2,34 ± 1,46*	21,62 ± 6,30 2,01 ± 0,53	24,50 ± 2,73 2,58 ± 1,65
CD3 ⁺ , %	55–80	52,20 ± 12,88	58,10 ± 8,90	65,0 ± 5,20*	68,0 ± 0,71*
CD4 ⁺ , %	30–45	29,14 ± 2,58	37,16 ± 3,02*	34,12 ± 5,94	41,0 ± 0,67*
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,2–3	1,13 ± 0,03	1,39 ± 0,93	1,44 ± 0,21	1,51 ± 0,04
IgG, мг/мл	8–20	21,56 ± 2,40	20,30 ± 2,44	20,24 ± 0,69	19,50 ± 2,50
IgA, мг/мл	1–3	3,13 ± 0,24	2,96 ± 0,17	2,90 ± 0,29	2,87 ± 0,04
ФА, %	60–80	52,40 ± 6,34	64,60 ± 6,10*	70,33 ± 4,64*	75,01 ± 2,44
ФЧ	5–9	2,98 ± 0,41	4,10 ± 2,23	5,03 ± 0,93*	5,07 ± 0,03

* $p < 0,05$ относительно исходных значений.

но углубление иммунодепрессии. Уровни IgG, IgM и IgA у больных без гнойных осложнений оставались в пределах нормы. У пациентов с гнойными осложнениями отмечено повышение IgG и IgA, у некоторых больных было выявлено повышение IgM (см. табл. 1).

У больных с гнойными осложнениями соотношение CD4⁺/CD8⁺ имело тенденцию к снижению, что также говорит о напряженности иммунитета и возможности его дальнейшего угнетения при отсутствии иммунокорректирующей терапии и, как следствие, развития инфекционных осложнений, затяжного течения гнойно-воспалительного процесса, ухудшения состояния больного.

Применение иммуномодуляторов способствовало нормализации показателей иммунного статуса больных, что совпадало с клиническим улучшением их общего состояния, подтвержденным лабораторными и инструментальными методами.

Так, под влиянием АТГ уже на 4-е сутки от начала иммунокорректирующей терапии отмечена положительная динамика показателей как врожденного иммунитета, так и клеточного звена адаптивного иммунитета. К 10-м суткам показатели функциональной активности фагоцитов и клеточного звена иммунитета нормализовались полностью у 78% больных. На 20-е сутки эффект иммунокорректирующей терапии сохранялся, нормальные показатели иммунитета были отмечены у 16 больных, что составило 88,88%. Помимо влияния на фагоцитоз, на 4-е сутки применения АТГ нормализовалось абсолютное и относительное количество лимфоцитов, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, повысилось количество активированных лимфоцитов HLA-DR⁺. Отмечено некоторое снижение содержания IgG на 4–10-е сутки, полностью уровень IgG возвращался к норме к 20-м суткам (табл. 2).

Результаты, полученные при сравнении групп больных, представлены в табл. 3 и 4.

У пациентов, в комплексное лечение которых был включен иммунофан, на 10-е сутки применения препарата ФА нейтрофилов и моноцитов/макрофагов достигала 66,3 ± 2,47%, ФЧ было на уровне 4,45 ± 0,83, оставался повышенным уровень IgG – 21,4 ± 2,17 мг/мл. У 5 пациентов (66,6%) терапия была продолжена до 20 инъекций с интервалами между введениями 1–2 суток, что значительно увеличило длительность курса терапии. По окончании иммунокорректирующей терапии все показатели иммунограммы нормализовались полностью.

В группе больных, в комплексном лечении которых использовался тимоген, к 10-м суткам отмечена выраженная положительная динамика клеточного звена иммунитета: CD3⁺ – 66,0 ± 0,81%, CD4⁺ – 37,6 ± 2,62%, CD4⁺/CD8⁺ –

1,33 ± 1,73. ФА нейтрофилов и моноцитов/макрофагов повысилась по сравнению с исходными данными, но не достигала нормы и была на уровне 58,8 ± 2,49%, поглотительная способность фагоцитов (ФЧ) увеличилась до 4,9 ± 0,25. У 3 больных на 10-е сутки уровень Т-хелперов не достигал нормальных значений, что сочеталось с функциональной недостаточностью нейтрофилов и моноцитов/макрофагов. Иммунокорректирующая терапия была продолжена до 14 сут.

Под влиянием 2–4 доз по 25,0 мл ВВИГ динамика показателей фагоцитоза была наиболее низкой на 10-е сутки. Кроме того, сохранялись ниже нормы показатели CD4⁺ и CD8⁺ (см. табл. 3).

В контрольной группе больных, получавших лишь базовую терапию без включения иммуномодуляторов, показатели иммунитета на 10-е сутки оставались без изменения или имели отрицательную динамику (см. табл. 3 и 4).

Таблица 3. Сравнительная динамика показателей клеточного звена иммунитета у больных с ОДП в фазе гнойных осложнений под действием иммуномодулирующих препаратов (на 10-е сутки от начала лечения) ($M \pm m$, $n = 54$)

Показатели	До лечения	Группы больных, получавших иммуномодуляторы				Контроль ($n = 15$)
		Имунофан ($n = 8$)	АТГ ($n = 18$)	Тимоген ($n = 7$)	ВВИГ ($n = 6$)	
CD3 ⁺ , %	50,92 ± 13,0	61,02 ± 7,1	65,01 ± 5,2	66,02 ± 0,8	51,14 ± 8,5	47,66 ± 13,6
HLA-DR ⁺ , %	7,50 ± 3,7	13,61 ± 3,1*	9,57 ± 0,9	11,33 ± 2,1	11,01 ± 3,0	6,60 ± 2,9
CD4 ⁺ , %	29,14 ± 2,5	35,01 ± 1,4	37,10 ± 3,0	37,6 ± 2,6*	30,03 ± 4,0*	28,60 ± 9,0
CD8 ⁺ , %	26,01 ± 3,3	26,02 ± 6,7	26,01 ± 2,5	28,0 ± 1,4	17,04 ± 4,5	20,66 ± 7,4
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,03 ± 0,01	1,34 ± 0,9	1,42 ± 0,2*	1,33 ± 1,7	1,75 ± 1,6	1,38 ± 0,6
CD16 ⁺ , %	13,35 ± 5,8	18,30 ± 4,1	14,42 ± 3,3	14,31 ± 2,8	12,57 ± 2,5	16,33 ± 7,3
CD20 ⁺ , %	13,87 ± 6,2	15,30 ± 5,0	17,85 ± 2,5	12,0 ± 1,6	12,5 ± 1,0	18,44 ± 2,5

* $p < 0,05$ относительно показателей до лечения.

Таблица 4. Влияние иммуномодулирующих препаратов на гуморальное звено иммунитета (на 10-е сутки от начала лечения) ($M \pm m$, $n = 54$)

Показатель	До лечения	Группы больных, получавших иммуномодуляторы				Контроль ($n = 15$)
		Имунофан ($n = 8$)	АТГ ($n = 18$)	Тимоген ($n = 7$)	ВВИГ ($n = 6$)	
IgG, мг/мл	21,56 ± 2,4	21,40 ± 2,2	20,24 ± 0,7	21,60 ± 1,9	19,20 ± 1,1	20,40 ± 3,2
IgM, мг/мл	1,7 ± 1,9	1,63 ± 0,6	2,11 ± 0,6	1,13 ± 0,1	1,11 ± 0,1	1,76 ± 0,6
IgA, мг/мл	3,13 ± 0,2	2,72 ± 0,5	2,90 ± 0,5	2,31 ± 0,3	2,30 ± 0,1	2,59 ± 0,7

Динамика показателей ФЧ и ФА нейтрофилов и моноцитов/макрофагов в результате воздействия исследуемых иммуномодуляторов представлена на рис. 1 и 2. Видно, что иммуномодуляторы антилимфолин, тимоген и имунофан в процессе лечения нормализуют показатели ФА и ФЧ. Следует отметить разную скорость и мощность воздействия этих препаратов на систему фагоцитов. Так, при включении в комплекс лечения АТГ уже на 4-е сутки после первого введения препарата происходит нормализация ФА и в 1,4 раза повышается ФЧ (см. табл. 2), последнее достигает нормы на 7–10-е сутки. На 20-й день наблюдения анализируемые показатели у больных, получавших АТГ, продолжали сохраняться на нормальном уровне, а у больных, получавших имунофан и тимоген, только достигали нормальных значений, но были ниже в сравнении с группой пациентов, получавших антилимфолин. Включение в схему комплексного лечения ВВИГ также приводило к повышению вышеуказанных показателей, но ФА и ФЧ не достигали нормальных значений на 10-е сутки ни у одного больного из группы и были равны 51,28 и 4,33% соответственно.

На основании проведенных исследований можно отметить, что на ранних этапах лечения, когда у тяжелых больных с гнойными осложнениями уже имеет место выраженная иммунодепрессия в виде снижения резервного потенциала нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, а также количества Т-лимфоцитов, иммунокорректирующая терапия более эффективна с использованием АТГ.

Наряду с положительной динамикой лабораторных показателей отмечалась позитивная динамика и в клиническом течении заболевания у больных, получавших АТГ: ранняя активизация больных, более быстрое купирование инфекционных осложнений, уменьшение количества назначаемых медикаментов, снижение сроков пребывания больных в стационаре, стойкая ремиссия в течение 1 года (отсутствие повторной госпитализации в этот период времени) в отличие от больных, в комплекс лечения которых был включен ВВИГ и от больных, не получавших иммунокорректирующую терапию другими препаратами. Анализ возникновения гнойных осложнений показал, что среди пациентов с неинфицированным панкреонекрозом (7 человек), получавших АТГ, гнойные осложнения развились у 2 боль-

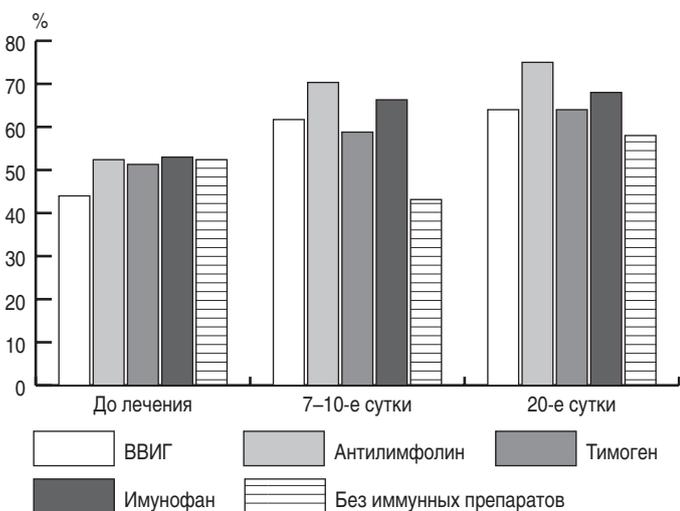


Рис. 1. Динамика фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов/макрофагов у больных с ОДП при лечении иммуномодуляторами. Приведены средние значения, стандартная ошибка средних не превышала 10% от абсолютных величин средних значений.

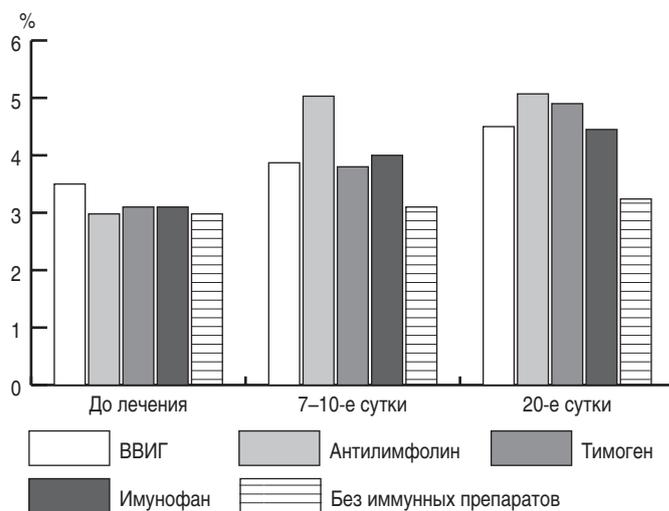


Рис. 2. Динамика фагоцитарного числа у больных с ОДП при лечении иммуномодуляторами. Приведены средние значения, стандартная ошибка средних не превышала 10% от абсолютных величин средних значений.

ных, что составило 14,28%. Причиной возникновения гнойных осложнений у одного больного явился его отказ от лечения, ранняя выписка из стационара, ранняя отмена антибактериальной терапии. У второго пациента была перфорация пищевода с развитием медиастенита, эмпиемы плевры. В контрольной группе из 7 человек с неинфицированным ОДП гнойные осложнения развились у 5 больных, что составило 71,42%.

Выводы

1. Применение иммуномодулирующих препаратов, таких как антилимфолин, тимоген, имунофан, в комплексе с базовой терапией у больных с деструктивным панкреатитом, осложненным вторичной инфекцией (забрюшинная флегмона, абсцедирующие кисты и пр.), эффективно способствует нормализации показателей иммунной системы.

2. Антилимфолин в дозе 0,5–0,8 мг/кг массы тела обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами.

3. Скорость развития иммуностимулирующего действия у исследованных иммуномодуляторов существенно различается, что отражается на качестве лечения, длительности медикаментозной терапии и сроках выздоровления больных. Всего две внутривенные инфузии антилимфолина, обеспечивающие ему 100% биодоступность, нормализуют показатели клеточного звена адаптивного иммунитета и системы фагоцитов на 4–7-е сутки от начала лечения, внутримышечное введение тимогена дает положительный эффект на 10–14-е сутки, имунофана – в среднем на 28-е сутки.

4. Применение ВВИГ у больных с ОДП показано при наличии признаков дефицита основных классов иммуноглобулинов. В качестве стимулятора фагоцитарного звена иммунитета его применение не целесообразно.

5. Использование методов определения фагоцитарного числа и фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов/макрофагов у пациентов с ОДП позволяет своевременно начать эффективную иммунокорректирующую терапию предпочтительно с применения антилимфолина, что существенно влияет на результаты лечения. В тех случаях, когда на фоне лечения антилимфолином к 10-м суткам отсутствует заметный положительный иммунный ответ организма (ФА < 60%, ФЧ < 4), рекомендуется продолжить иммунокорректирующую терапию тимогеном или имунофаном.

Заключение

Включение в комплексное лечение иммуномодуляторов тимогена, имунофана и антилимфолина способствует повышению защитных сил организма у больных панкреонекрозом. Высокая скорость развития стимулирующего влияния на иммунную систему позволяет рекомендовать антилимфолин как средство первой линии иммунокоррекции у больных с ОДП в фазе гнойных осложнений.

Литература

1. Jonson C.H., Imrie C.W. – Pancreatic Diseases. – London: Springer, 1999. – 253 p.
2. Unieted Kindom guidelines for the management of acute pancreatitis // Gut. – 1998. – V.42 (Suppl. 2). – P.1–13.

3. Нестеренко Ю.А., Лаптев В.В., Михайлулов С.В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2004. – 304 с.
4. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и др. Острый панкреатит как проблема urgentной хирургии и интенсивной терапии // Consilium Medicum. – 2009. – Т.2. – №9. – С.367–373.
5. Толстой А.Д. Иммуноориентированная терапия острого панкреатита // Terra Medica. – 2003. – №4. – С.28–31.
6. Алехин У.К., Лазарева Д.Н., Сибиряк С.В. Иммунотропные свойства лекарственных средств. – Уфа: Изд-во БГМИ, 1993. – 208 с.
7. Плечев В.В., Мурысева Е.Н., Тимербулатов В.М., Лазарева Д.Н. Профилактика гнойно-септических осложнений в хирургии. – М.: Триада-Х, 2003. – С.137–161.
8. Pezzilli R., Billi P., Beltrandi E. et al. Circulation lymphocyte subsets in human acute pancreatitis // Pancreas. – 1995. – V.11 (1). – P.95–100.
9. Curley P.J. Endotoxin, cellular immune dysfunction and acute pancreatitis // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 1996. – V.78 (6). – P.531–535.
10. Голубева В.Л., Серова Л.Д., Титова Е.В. и др. Лечебное действие Антилимфолина (козьего иммуноглобулина) // Альманах «Геронтология и гериатрия». – М., 2006. – №5. – С.177–182.
11. Тарасенко В.С., Кубышкин В.А., Смолягин А.И. и др. Характеристика иммунных нарушений у больных острым деструктивным панкреатитом // Хирургия. – 2001. – №4. – С.31–34.
12. Юрина Т.М., Голубева В.Л., Серова Л.Д., Суворова И.А. Влияние антитимоцитарного глобулина на показатели иммунитета // Клини. геронтол. – 2001. – №8. – С.83.
13. Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Ничитайло М.Е. Острый панкреатит и его осложнения. – Киев: Наукова думка, 1990. – 272 с.
14. Вильбери С.К., Хярмат Х.Л. Значение иммунологических тестов в дифференциальной диагностике панкреатита и рака поджелудочной железы // Тер. архив. – 1982. – Т.54. – №2. – С.52–55.
15. Петров Р.В. Иммунология. – М.: Медицина, 1983. – 368 с.
16. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 604 с.
17. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. – 2000. – №5. – С.4–7.
18. Аверченков В.М., Палагин И.С. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения // Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2004. – Т.6. – №3. – С.273–281.

Информация об авторах:

Голубева Вера Леонидовна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией иммуномодуляторов Российского геронтологического научно-клинического центра
Адрес: 129226, Москва, ул. Леонова 1-я, 16
Телефон: (499) 187-7707
E-mail: antilympholin@rambler.ru

Серова Людмила Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Российского геронтологического научно-клинического центра по научной работе
Адрес: 129226, Москва, ул. Леонова 1-я, 16
Телефон: (499) 187-6111

Гаврилов Александр Олегович, доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского испытательного комплекса хирургии крови РАМН
Адрес: 113648, Москва, Северное Чертаново, 6, корп. 601, оф. 37
Телефон: (4967) 54-5862

Епифанов Юрий Андреевич, заведующий отделением анестезиологии и реанимации Подольской городской клинической больницы
Адрес: 142100, Московская область, Подольск, ул. Кирова, 38
Телефон: (4967) 57-3867

Коняев Игорь Григорьевич, кандидат медицинских наук, врач-иммунолог, заведующий клинико-диагностической лабораторией Подольской городской клинической больницы
Адрес: 142100, Московская область, Подольск, ул. Кирова, 38
Телефон: (4967) 54-5934

Савин Сергей Владимирович, заведующий 2-м хирургическим отделением Подольской городской клинической больницы
Адрес: 142100, Московская область, Подольск, ул. Кирова, 38
Телефон: (4967) 54-4871
E-mail: rambler@atirs.ru