

© С. В. Авакимян, Д. А. Жане, Р. В. Гедзюн, 2015
УДК 616.37-002-06:612.017.1

С. В. Авакимян, Д. А. Жане, Р. В. Гедзюн

НАРУШЕНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

Кафедра госпитальной хирургии (зав. — проф. Г. К. Карипиди), ГБОУ УВПО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Краснодар

Ключевые слова: иммунитет, острый панкреатит, коррекция

Введение. Острый панкреатит занимает одно из первых трех мест в структуре острых заболеваний органов брюшной полости. Интерес к острому панкреатиту обусловлен частотой встречаемости, трудностями своевременной диагностики и составления точного прогноза, тяжестью осложнений и высокой летальностью, достигающей при гнойном панкреатите 50% и более [2, 3, 5, 7].

В последнее время большое значение в развитии острого панкреатита и его осложнений придают иммунной системе. Исследователями выделяется выраженная иммунная недостаточность у больных с острым панкреатитом [1, 6, 8–10].

Цель работы — изучить состояние иммунного статуса у больных с осложненными формами острого деструктивного панкреатита и при выявлении нарушений в нем определить пути его коррекции.

Материал и методы. Были обследованы и пролечены всего 2053 больных с острым деструктивным панкреатитом (ОДП), которые были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, давности заболевания и тяжести течения патологического процесса. Первую (контрольную) группу составили 1119 пациентов с ОДП, которым проводили стандартную медикаментозную терапию. Из 1119 больных 245 пациентов были оперированы. Вторую группу составили 934 пациента, из которых были оперированы 157 больных. Среди оперированных 157 человек, наряду с принятым комплексом консервативной терапии, получали иммуномодулятор ронколейкин.

Ронколейкин вводили внутривенно капельно медленно, в течение 4–6 ч в однократной дозе 500 тыс. — 1 млн МЕ, что

зависело от тяжести состояния больного. Для предотвращения потери биологической активности препарата к раствору в капельнице добавляли 4–8 мл 10% раствора альбумина до конечной концентрации альбумина в инфузионном растворе 0,1–0,2%. Курс лечения составлял 2–3 инъекции с интервалом 48 ч между введениями.

Исследование иммунного статуса проводили с помощью наборов фирмы «Сорбент» (Россия), включающих в себя диагностику Т, В, Th, Ts, NK-клеток. Учитывали результаты исследований на люминесцентном микроскопе. Общее количество Т-лимфоцитов CD3+ в крови у взрослых людей в норме равно 54–77%, абсолютное количество $1,1–1,7 \times 10^9/\text{л}$. Общее количество Т-хелперов CD4+ в крови у взрослых в норме 35–60%, абсолютное количество $0,4–1,1 \times 10^9/\text{л}$. Количество Т-супрессоров CD8+ в крови у взрослых в норме 18–25%, абсолютное количество $0,1–1,2 \times 10^9/\text{л}$.

Ведущее значение в оценке состояния иммунитета имеет соотношение хелперов и супрессоров — индексов CD4+/CD8+, которое зависит от интенсивности иммунного ответа. Общее количество В-лимфоцитов CD19+ в крови у взрослых людей в норме 9–19%, абсолютное значение $0,19–0,38 \times 10^9/\text{л}$. Количество NK-клеток (естественных киллеров) в крови у взрослых в норме составляет 9–19%.

Исследование гуморального иммунитета представляет собой определение количества иммуноглобулинов основных классов А, М, G. Уровень иммуноглобулинов определялся с помощью классического метода радиальной диффузии в агаровом геле по Mancini (1965 г.).

Показатели фагоцитоза — фагоцитарное число и фагоцитарный индекс определяли по способности нейтрофилов фагоцитировать частицы латекса в гепаринизированной крови при инкубации в термостате в течение 30 мин.

Результаты и обсуждение. Было изучено изменение иммунного статуса у больных с острым деструктивным панкреатитом при поступлении и после проведенного хирургического лечения (после первой, второй и третьей инъекции ронколейкина на 2-, 4-е и 6-е сутки после операции).

Сведения об авторе:

Авакимян Сергей Владимирович (e-mail: Avakimyansv@mail.ru), Жане Диана Аскеровна (e-mail: Zhane-atdr@mail.ru),

Гедзюн Роман Валентинович (e-mail: Roman345@mail.ru), кафедра госпитальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4

Для определения нормальных величин показателей иммунограммы и средней ошибки средней арифметической был изучен иммунный статус у 10 практически здоровых (доноров). Состояние иммунного статуса было изучено у 75 больных второй группы, оперированных по поводу острого деструктивного панкреатита. Результаты исследований представлены в *табл. 1*.

Как видно из приводимой таблицы, при остром деструктивном панкреатите (ОДП) как при поступлении и перед операцией, так и на 2-, 4-, 6-й день после операции отмечается увеличение общего числа лейкоцитов при достоверном снижении ($p < 0,05$) абсолютного числа лимфоцитов [CD3+, CD4+, CD8+, индекс ИРИ (CD4+/CD8+)].

Сравнительный анализ показателей, характеризующих состояние иммунной системы при ОДП, убедительно продемонстрировал, что у всех обследованных больных с ОДП количество CD3+, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов существенно снижено ($p < 0,05$), также достоверно снижен и иммунорегуляторный индекс ($p < 0,05$). Вместе с тем, отмечается достоверный рост нейтрофильных гранулоцитов ($p < 0,001$), экспрессированных CD16+ (NK-клетки). Страдает и фагоцитарная

система. Отмечается достоверное снижение как количества основных фагоцитирующих клеток ($p < 0,001$) — нейтрофилов и моноцитов, так и способность захватывать, убивать и переваривать микроорганизмы.

Показатели гуморального иммунитета носили менее выраженный характер и изменялись медленнее после введения ронколейкина.

Исходно у всех больных IgG соответствовал норме (8,9 г/л). После первой инъекции IgG у больных оставался прежним (8,9 г/л). После второй инъекции прослеживалась некоторая тенденция к повышению концентрации IgG, что является благоприятным прогностическим признаком, снижающим вероятность бактериальных осложнений.

При поступлении у 44,4% больных был выявлен селективный дефицит IgA ($p < 0,05$). После первой инъекции только у 11% больных сохранился дефицит IgA, у остальных пациентов концентрация IgA нормализовалась (2,03 г/л). После второй инъекции продолжалось повышение концентрации IgA. Последний, имея в своем структурном составе секреторный компонент, играет важную роль в защите всех слизистых

Таблица 1

Динамика показателей иммунограммы при лечении острого деструктивного панкреатита (M±m)

Изучаемый показатель	Здоровые	Больные с панкреатитом			
		При поступлении	1-е исследование	2-е исследование	3-е исследование
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,8±0,34*	15,4±2,1***	11,6±1,7***	10,2±0,9**	8,8±1,4*
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,1±0,2	0,9±0,6*	0,79±0,6**	1,27±0,14*	1,8±0,3
Т-лимфоциты (CD3+), $\times 10^9/\text{л}$	1,25±0,28	0,6±0,05***	1,2±0,7	0,9±0,05	0,8±0,1
Т-хелперы/инд. (CD4+), $\times 10^9/\text{л}$	1,00±0,7	0,3±0,04*	0,7±0,1	0,9±0,1	0,7±0,1
Т-супрессоры (CD8+), $\times 10^9/\text{л}$	0,52±0,04	0,27±0,05***	0,21±0,02**	0,41±0,15	0,5±0,015
Индекс CD4+/CD8+	1,92±0,1	1,1±0,3*	1,2±0,2*	1,5±0,2	1,4±0,2
В-лимфоциты (CD19+), $\times 10^9/\text{л}$	0,409±0,05	0,17±0,07**	0,27±0,1*	0,206±0,07*	0,302±0,06
NK-клетки (CD16+), $\times 10^9/\text{л}$	0,33±0,02	0,25±0,01	0,3±0,01	0,12±0,02	0,35±0,04
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	3,7±0,41	13,9±1,3***	8,2±1,1**	6,8±1,4**	5,1±1,6*
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,25±0,05	0,1±0,02*	0,19±0,03	0,21±0,03	0,35±0,04
Базофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,053±0,01	0,01±0,001	0,003±0,001	0,045±0,007	0,025±0,001
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,420±0,06	0,22±0,04*	0,34±0,06	0,37±0,09	0,36±0,06
Иммуноглобулины, г/л					
G	10,09±0,49	8,9±0,3	8,9±0,4	9,9±0,4	9,22±0,5
A	2,79±0,04	1,96±0,02*	2,03±0,03	2,2±0,05	2,61±0,04
M	0,92±0,03	1,5±0,05	1,4±0,04	1,1±0,03	0,8±0,03
Фагоцитарная активность нейтрофилов с латексом:					
Фагоцитоз, %	53±1,2	30,9±1,1***	35,3±1,2***	35,4±1,1***	46,1±1,1***

* Статистически достоверные различия ($p < 0,05$).** Высокая степень достоверности ($p < 0,01$).*** Очень высокая степень достоверности ($p < 0,001$).

оболочек, в том числе ЖКТ от инфекционных агентов. Его повышение на фоне лечения ронколейкином является хорошим прогностическим признаком в плане профилактики инфекционных осложнений.

При поступлении у больных с острым деструктивным панкреатитом дефицита IgM не отмечалось. У 44% пациентов его концентрация в среднем превышала норму (0,92 г/л, у больных 1,5 г/л). После первого введения ронколейкина концентрация IgM практически не изменилась (M=1,4 г/л), далее — несколько снижалась (1,1 и 0,8 соответственно после второго и третьего введения ронколейкина), оставаясь в пределах нормы.

IgM является белком первичного иммунного ответа, он синтезируется первым при попадании в организм любого инфекционного агента.

Отсутствие его дефицита свидетельствует о хорошей антибактериальной резистентности.

Поглотительная функция фагоцитов (нейтрофилы+моноциты+макрофаги) при поступлении у всех больных была снижена. Отмечался дефицит активных фагоцитов до 29,7% (колебания

от 22 до 43%), что на 53% ниже нормы ($p < 0,05$). После первой инъекции отмечалось повышение концентрации активных клеток: 35,3% (колебания от 20 до 47%). После второй и третьей инъекции соответственно: M=35,5 и 46,1% (колебания от 32,1 до 47,9%), что свидетельствует об активизации антимикробной защиты организма.

После анализа всех показателей можно сделать вывод, что ронколейкин в большей мере оказывает иммуномодулирующее влияние на клеточный иммунитет (CD4+-, CD3+-, CD16+-, CD56+-клетки), при этом уменьшая системные воспалительные реакции и препятствуя дальнейшему развитию бактериальных осложнений у больных с острым панкреатитом.

Для решения вопроса об эффективности применения ронколейкина при остром деструктивном панкреатите нами были созданы две группы больных. 1-ю группу составили 245 оперированных больных, которые получали стандартную медикаментозную терапию, 2-ю группу — 157 оперированных больных. Из этих 157 больных выделены 75 пациентов, которые в послеоперационном периоде получали иммуномодулятор

Таблица 2

Характер оперативных вмешательств у больных первой и второй группы

Характер операций	1-я группа		2-я группа	
	Число больных	Число умерших	Число больных	Число умерших
Лапароскопическая санация и дренирование брюшной полости	28	6	8	1
Лапароскопическое дренирование сальниковой сумки и забрюшинного пространства	23	4	9	1
Пункция под УЗ-контролем ОЖС и их дренирование	25	5	8	1
Холецистэктомия, дренаж сальниковой сумки и забрюшинного пространства	35	16	10	2
Мобилизация поджелудочной железы, холецистэктомия, дренирование брюшной полости и забрюшинного пространства	23	8	7	1
Секвестрэктомия поджелудочной железы, вскрытие и дренирование абсцесса сальниковой сумки	20	8	8	1
Вскрытие абсцессов и флегмон забрюшинного пространства, дренирование сальниковой сумки и желчных путей	48	12	11	1
Вскрытие параколон и паранефрия слева	3	1	1	Нет
Вскрытие параколон и паранефрия справа	5	3	2	1
Вскрытие параколон слева	8	3	3	1
Вскрытие параколон справа	15	3	5	Нет
Мобилизация двенадцатиперстной кишки с дренированием корня брыжейки	7	3	2	Нет
Резекция хвоста поджелудочной железы со спленэктомией	4	2	1	Нет
Всего	245 (100%)	74 (30,2%)	75 (100%)	10 (12,7%)

Примечание. ОЖС — ограниченное жидкостное скопление.

Сравнительная характеристика летальности среди больных 1-й и 2-й группы с использованием ронколейкина и без него

Группа	Число оперированных	Число умерших	Летальность, %	±m	t	p
1-я	245	74	30,2	3,6	—	—
2-я	75	10	12,8	3,9	3,7	<0,01

Примечание. ±m — стандартная ошибка арифметической величины; t — коэффициент достоверности значений (Стьюдента—Фишера); p — уровень достоверности.

ронколейкин. Полученные результаты приведены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, оперативные вмешательства в первой и второй группе носили аналогичный характер, однако исходы хирургического лечения существенно различаются. Летальность во второй группе удалось снизить на 17,4%.

С целью обоснования эффективности применения ронколейкина весьма важным мы считали доказать достоверность различия летальности в обеих группах больных (табл. 3).

Таким образом, применение ронколейкина позволило с высокой степенью достоверности ($p < 0,01$) снизить послеоперационную летальность.

Выводы. 1. У больных при остром деструктивном панкреатите имеется выраженная вторичная иммунная недостаточность.

2. Применение ронколейкина в послеоперационном периоде у больных с тяжелым течением острого деструктивного панкреатита с высокой степенью достоверности позволило снизить послеоперационную летальность.

3. Полученные нами результаты позволяют рекомендовать иммуномодулятор ронколейкин для коррекции вторичной иммунной недостаточности при остром деструктивном панкреатите.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ачкасов Е.Е., Пугаев А.В. Состояние иммунного статуса у больных острым панкреатитом с обширными забрюшинными гнойно-некротическими поражениями // Тезисы докл. 8-го Междунар. конгресса (Москва, 13–25 октября 2004 г.). М., 2004. С. 12.
2. Боженко Ю.Г., Щербюк А.Н., Шалин С.А. Практическая панкреатология: Руководство для врачей. М.: Медицинская книга; Н. Новгород: НГМА, 2003. 211 с.

3. Вашетко Р.В., Толстой А.Д., Курыгин А.А. и др. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы. СПб.: Питер, 2000. 320 с.
4. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. СПб.: Диалект, 2006. 304 с.
5. Костюченко А.Л., Филин В.И. Неотложная панкреатология. СПб.: Деан, 2000. 480 с.
6. Нехаев И.В., Свиридова С.П., Казанова Г.В. и др. Иммуно-терапия у больных с перитонитом // Перитонит / Под ред. В.С. Савельева, Б.П. Гельфанда, М.И. Филимонова. М.: Литтерра, 2006. С. 169–176.
7. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Острый панкреатит. М.: Профиль, 2007. 335 с.
8. Толстой А.Д., Попович А.М. Иммунные нарушения и методы иммуноориентированной терапии при остром деструктивном панкреатите // Terra Medica. 2003. № 3–4. С. 28–31.
9. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Ветшев Ф.П., Джамалов Ф.Г. Иммунодефицит в хирургической гастроэнтерологии // Вестн. хир. гастроэнтерол. 2008. № 2. С. 40–46.
10. Шаповальянц С.Г., Михайлулов С.В. Острый панкреатит // Неотложная абдоминальная хирургия / Под ред. А.А. Гринберга. М.: Триада-Х, 2010. С. 181–226.

Поступила в редакцию 19.11.2014 г.

S. V. Avakimyan, D. A. Zhane, R. V. Gedzyun

CHANGES OF IMMUNE STATUS IN ACUTE PANCREATITIS AND ITS CORRECTION

Department of hospital surgery, Kubanskiy State Medical University, Krasnodar

Changes of immune status were studied in patients with acute pancreatitis. The presence of expressed secondary immunodeficiency was determined in patients with acute destructive pancreatitis. The Ronkoleykin immunomodulator was used to correct the immune status. The authors obtained the positive results. An application of Ronkoleykin immunomodulator allowed decrease of the postoperative lethality with a high degree of reliability ($p < 0,01$).

Key words: *immunity, acute pancreatitis, correction*