
А.В. ТАРАСЕНКО, С.А. АЛЕКСЕЕВ

**ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЯ
Т-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА И ДИНАМИЧЕСКАЯ
ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ
ДЕСТРУКТИВНОМ ПАНКРЕАТИТЕ**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

Цель. Разработать методы экспресс-оценки иммунных нарушений с использованием комбинированных внутрикожных тестов при остром деструктивном панкреатите и предложить способы иммунокоррекции.

Материал и методы. Обследован 21 пациент (1 группа) с острым деструктивным панкреатитом (традиционное лечение) и 19 пациентов (2 группа) с острым деструктивным панкреатитом (в комплексном лечении которой использовались современные иммуномодуляторы). После лечения на 7–8 сутки выполнялась постановка «тройных» внутрикожных тестов и проводился иммунологический мониторинг. Оценивалась частота развития гнойно-септических осложнений, а также общая летальность.

Результаты. Выявлено существенное повреждение клеточного звена иммуногенеза при остром деструктивном панкреатите. Проведение «тройных» внутрикожных тестов в комбинации с ФГА, туберкулином, имунофаном и полиоксидонием помогает эффективно прогнозировать течение и исход патологического процесса. При системном применении полиоксидония и имунофана отмечено уменьшение случаев развития осложнений и летальных исходов.

Заключение. Разработанные методы экспресс-оценки с использованием комбинированных внутрикожных тестов позволяют своевременно выявлять иммунные нарушения, развивающиеся при остром панкреатите. В комплексное лечение данной патологии следует включать предложенные методы иммунокоррекции.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, течение, прогнозирование, внутрикожные тесты, иммуномодуляторы, имунофан, полиоксидоний, анергия

Objectives. To work out the express estimation methods of the immune disturbances with the use of the combined intradermal tests at acute destructive pancreatitis and to propose the ways of immunocorrection.

Methods. 21 patients (the 1st group) with acute destructive pancreatitis (conventional therapy) and 19 patients (the 2nd group) with acute destructive pancreatitis (modern immunomodulators were used in the complex treatment) were examined. 7–8 days after treatment «triple» intradermal tests and immunological monitoring were performed. The incidence of purulent-septic complications as well as of the general lethality rate was estimated.

Results. A significant alteration of the cellular component of the immunogenesis at acute destructive pancreatitis was found out. Carrying out «triple» intradermal tests in combination with PHA, tuberculin, imunofan, polyoxidonium helps to predict effectively the course and the outcome of the pathological process. Decrease of the complications incidence as well as of the lethality rate was marked in case of the systemic application of polyoxidonium and imunofan.

Conclusion. The worked out express estimation methods with the usage of the combined intradermal tests permit to detect in proper time immune disturbances which develop at acute destructive pancreatitis. The proposed methods of immunocorrection should be included in the complex treatment of the given pathology.

Keywords: acute destructive pancreatitis, treatment, prognostication, intradermal tests, immunomodulators, imunofan, polyoxidonium, anergy

Количество больных с острым панкреатитом неуклонно растёт и, по разным данным, составляет 200–800 чел. на 1 млн. населения в год [1]. Рост количества случаев острого билиарного и алиментарного панкреатита обусловлен увеличением заболеваемости желчнокаменной болезнью и хроническим алкоголизмом как основными этиологическими факторами острого панкреатита, а также существенным улучшением качества диагностики [1]. В 15–20% случаев острого панкреатита заболевание носит деструктивный характер [2, 3].

По мнению ряда исследователей [2, 4], «ранние токсемические» и «поздние септические» проявления панкреатита сопровождаются полиорганной недостаточностью и являются основной причиной фатальных осложнений у этой категории больных. Инфекционные осложнения развиваются вследствие вторичного инфицирования некротических участков поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки как результат транслокации бактерий через здоровую слизистую желудочно-кишечного тракта в кровь и окружающие ткани [5]. При этом наблюдается прямая зависимость между масштабом панкреонекроза, присоединением инфицирования, сроками заболевания, тяжестью состояния больных и исходом процесса [6].

Несмотря на использование современных консервативных, эндоскопических и оперативных методов лечения, летальность остаётся стабильно высокой от 4 до 12%, достигая 28–80% при деструктивных формах и присоединении гнойно-септических осложнений и сепсиса [6, 7, 8, 9, 10]. Во многом неблагоприятный прогноз, обусловлен присоединением вторичного индуцированного иммунодефицита (ВИД), наблюдающегося у 24–68% больных с некротическим панкреатитом [11, 12, 13]. Формированию ВИД способствует медикаментозная депрессия вследствие массивных доз

антибиотиков, глюкокортикоидов, а также длительная дис- и гипопроотеинемия за счёт вынужденного голодания, плазмопотери в ткани забрюшинного пространства, образования панкреатогенного трансудата, угнетения белково-синтезирующей функции печени и системной ферментации [14]. Не вызывает сомнения в формировании ВИД и факт общей специфической сенсibilизации организма с элементами аутоагрессии, отражающей воспалительно-деструктивные изменения ткани поджелудочной железы [15].

В настоящее время используемые методики для оценки нарушений иммунной системы достаточно трудоёмки, занимают длительное время для получения окончательного результата, требуют дорогостоящего оборудования и реактивов, что зачастую снижает их диагностическую ценность для большинства лечебных учреждений.

В связи с данными обстоятельствами, для оценки функциональной активности Т-клеточного звена иммунитета в последнее время используют кожные пробы с туберкулином, стрептококковым и столбнячным анатоксинами и другими антигенами, основанные на реакции гиперчувствительности замедленного типа [16].

К основным преимуществам кожных тестов относятся: возможность оценки иммунного ответа *in vivo* без наличия сложного оборудования и дорогостоящих реактивов для иммунологических исследований; возможность проведения контроля после проведения иммунокорректирующей терапии. К основным недостаткам внутрикожных тестов следует отнести определённые трудности в их интерпретации, связанные как со снижением (отсутствием) ответа на определённые антигены вследствие иммуносупрессии, так и низкой сенсibilизацией организма на данные антигены. В связи с этим в клини-

ческой иммунологии проведён пересмотр оценки прежних подходов в сторону создания концепции «двойных» или «тройных» кожных тестов. Суть её заключается в одномоментной дифференциации у конкретного больного типа иммунного ответа, либо вследствие патологического процесса (в данном случае панкреонекроза), либо за счёт естественного состояния, вследствие отсутствия сенсибилизации, с помощью одновременного с антигеном (митогеном) введения иммуномодуляторов [17].

Цель: разработать методы экспресс-оценки иммунных нарушений у больных острым деструктивным панкреатитом с использованием комбинированных внутрикожных тестов и предложить методы их коррекции.

Материал и методы

Работа основана на результатах обследования 21 пациента (1 группа) с острым деструктивным панкреатитом и 19 пациентов (2 группа) с острым деструктивным панкреатитом, у которых при комплексном лечении использовались иммуномодуляторы. Все пациенты проходили лечение в отделении общей хирургии ЛПУ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» с 2006 по 2008 г.

Пациентам после лечения на 7–8 сутки выполнялась постановка «тройных» внутрикожных тестов («Акт об использовании способа утвержденного главным врачом ЛПУ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко») и проводился иммунологический мониторинг.

В первую группу вошли 11 мужчин и 10 женщин: в возрасте до 30 лет – 4 человека, в возрасте с 31 до 45 лет – 10 человек, с 46 до 60 лет – 7 человек. Стерильный острый деструктивный панкреатит был выявлен в 15 случаях, инфицированный –

в 6 случаях. Острая псевдокиста выявлена у 3 пациентов, панкреатогенный абсцесс и гнойный парапанкреатит выявлен у 4, острый деструктивный панкреатит осложненный флегмоной забрюшинного пространства у 2 пациентов.

Во вторую группу вошли 19 пациентов, из которых 10 мужчин и 9 женщин в возрасте 31–56 лет. При этом, в возрасте 31–45 лет – 7 пациентов, от 46 до 60 лет – 12 обследуемых. В преобладающем большинстве случаев (17 больных) у пациентов были диагностированы некротизирующие формы панкреатита, протекающие в виде гнойного парапанкреатита (n=5), гнойного оментобурсита (n=7), различных флегмон паракольного пространства (n=5). И только у 2 пациентов диагностированы ложные постнекротические кисты поджелудочной железы. Обследование в группах проводилось на 2–3 сутки от момента поступления при стерильном остром деструктивном панкреатите и на 2–2,5 неделе заболевания при инфицированном панкреатите.

Всем больным применялась стандартная схема обследования (осмотр, общий и биохимический анализ крови, анализ мочи, коагулограмма, фиброгастроуденоскопия, РПХГ, ультразвуковое исследование, компьютерная томография (n=26) (для уточнения масштаба и характера поражения поджелудочной железы, забрюшинной клетчатки, органов брюшной полости). Обе исследуемые группы по тяжести состояния были сопоставимы, оценка тяжести проводилась по шкалам APACHE и SAPS.

При постановке диагноза панкреонекроза и его осложнений использовалась международная классификация острого панкреатита (Атланта, 1992 г.) с учётом рекомендаций IX Всероссийского съезда хирургов (2000 г.) и стандартов диагностики и лечения РБ (2006 г.) [18].

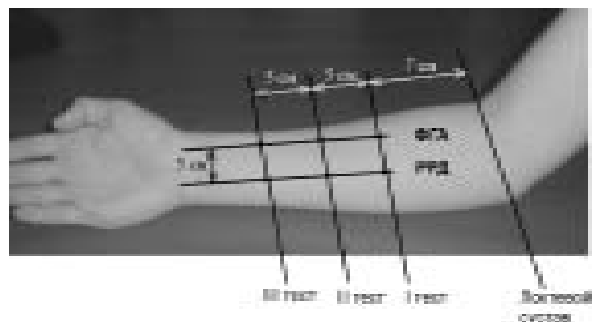


Рис.1. Места постановки внутрикожных тестов



Рис.2. Методика постановки «тройных» внутрикожных тестов

Больные обеих групп получали комплексное лечение, базисными компонентами которого являлись: инфузионно-дезинтоксикационная терапия, антиферментные, антибактериальные антисекреторные и спазмолитические препараты, введение соматостатина (окреотида) и его аналогов (по показаниям). Больным второй группы в комплексное лечение включили полиоксидоний и имунофан.

Полиоксидоний – синтетический модификат гетероцепного алифатического полиамина, усиливающий взаимодействие Т- и В-лимфоцитов, их пролиферацию, функциональную активность фагоцитов, обладает детоксицирующей активностью, связывает свободные радикалы. Вводили внутримышечно по 6 мг в сутки на протяжении 5 дней.

Имунофан – тимический пептид четвертого поколения, обеспечивающий в течение быстрой фазы (первые трое суток) дезинтоксикационный эффект (усиление антиоксидантной защиты путем активации выработки церулоплазмينا, лактоферрина, каталазы на фоне ингибиции ПОЛ и цитокинов (ИЛ - 1; ФНО - а). В течение средней фазы (3–10 суток) активизирует фагоцитарные реакции. Затем (с первых суток до 3–4 месяцев) проявляет иммунорегуляторное действие путем восстановления нарушенных показателей

клеточного и гуморального иммунитета. Вводился по 1 мл 0,005% раствора внутримышечно 1 раз в сутки или путём непрямого эндолимфатического введения по внутренней поверхности голени; (всего на 1 курс 7 введений). Препараты вводились одновременно.

После лечения на 7–8 сутки больным двух групп выполнялась постановка трех «тройных» внутрикожных тестов на передней поверхности правого предплечья (рис. 1): 1) первый, путём введения 0,1 мл (или 2 мкг) фитогемагглютинина (или ФГА – неспецифический митоген Т-клеточной активации, производство РНА «Sigma USA» [19] , отступя на 6–7 см от локтевого сгиба и 0,1 мл (или 5 туберкулиновых единиц ТЕ) туберкулина (РРД) – специфического митогена (предприятие бакпрепаратов НИИ вакцин и сывороток СПб, РФ) отступя на 5 см кнаружи от места предыдущей инъекции и на 6–7 см от локтевого сгиба; 2) второй, путём одновременного введения 0,05 мл ФГА + 0,05 мл 0,005% раствора имунофана (в конечном объёме 0,1 мл), отступив на 5 см медиальнее от первого места введения ФГА; и 0,05 мл (2,5 ТЕ/РРД + 0,05 мл 0,005% раствора имунофана (в конечном объёме 0,1 мл), отступив кнаружи на 4–5 см от пробы с ФГА и на 5 см дистальнее предыдущего теста с РРД (рис. 2); 3) третий, путём одновремен-

Типы реактивности в 1 группе по результатам внутрикожных тестов с добавлением имунофана ($M \pm m$)

Митоген +иммуномодулятор	Тип реактивности (%)		
	анергия	гипо/нормергия	гиперергия
ФГА	71,4 ± 8,43	19,1 ± 3,39	9,5 ± 1,21
ФГА + имунофан	52,45 ± 6,2	42,8 ± 2,86 *	4,75 ± 0,71 **
РРД	57,1 ± 6,15	28,3 ± 3,58	14,3 ± 1,92
РРД + имунофан	47,5 ± 3,9 *	48,3 ± 6,87 *	4,2 ± 0,7 *

Примечания: * – уровень значимости при сравнении показателей с группой ФГА и РРД ($p < 0,05$); ** – то же самое при $p < 0,01$

ного введения 0,035 мл ФГА + 0,0035 мл 0,005% раствора имунофана + 0,035 мл 0,00006% раствора полиоксидония (в конечном объеме 0,1 мл) – дистальнее на 5 см предыдущего теста с ФГА + имунофан; и 0,0035 мл РРД + 0,0035 мл 0,005% раствора имунофана + 0,0035 мл 0,00006% раствора полиоксидония (в конечном объеме 0,1 мл), отступив на 5 см кнаружи пробы с ФГА и на 5 см дистальнее предыдущего теста с РРД.

Результаты тестов учитывались через 24 часа для проб с ФГА и через 72 часа для проб с РРД путём измерения максимального диаметра внутрикожной папулы (инфильтрата) в направлении, перпендикулярном оси введения препаратов (рис. 3, см. цв. вкладыш). Диаметр папулы до 5 мм свидетельствовал об анергии, в пределах 6–11 мм – о нормергии, более 15 мм – о гиперергии.

Во время постановки «тройных» внутрикожных тестов проводился иммунологический мониторинг. Оценивали количество Т-лимфоцитов, Т-активных лимфоцитов, Т-хелперов (CD4⁺), Т-супрессоров (CD8⁺), взаимоотношение T_H/T_C , фагоцитарную активность нейтрофилов. Кроме того, оценивали частоту выполнения повторных хирургических вмешательств «по требованию» и частоту развития гнойно-септических осложнений, а также летальность в обеих сравниваемых группах.

Полученные данные обрабатывались

с помощью пакета «Statistica», версия 6.0. Критерий для сравнения полученных данных выбирался согласно закону распределения элементов исследуемых выборок. Вычислялись: среднее арифметическое (M), стандартная ошибка средней арифметической (m). Достоверность различия между исследуемыми группами определялась путём расчёта t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для сравнительного анализа частоты различия признака в группах использовали критерий χ^2 , а при анализе оценки различий между выборками – непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

У больных 1 группы при постановке внутрикожных проб (табл. 1) в 71,4% случаях выявлена анергия в пробах с ФГА, и в 57,1% – в пробах с РРД, что достоверно свидетельствовало об угнетении Т-клеточного звена иммунитета, особенно выраженного при присоединении гнойно-септических осложнений.

Введение имунофана в кожные тесты с фитогемагглютинином приводило к уменьшению количества случаев анергических реакций, а также приводило к увеличению гипо/нормергий и снижению гиперергических реакций в 3,01 раза ($p < 0,01$).

Добавление имунофана к пробам с РРД

Таблица 2

Типы реактивности в 1 группе по результатам внутрикожных тестов с добавлением имунофана и полиоксидония (M ± m)

Митоген + иммуномодулятор	Тип реактивности (%)		
	анергия	гипо/нормергия	гиперергия
ФГА	71,4 ± 8,43	19,1 ± 3,39	9,5 ± 1,21
ФГА + имунофан + полиоксидоний	33,5 ± 2,7 *	62,3 ± 5,35 *	4,2 ± 1,34 **
РРД	57,1 ± 6,15	28,3 ± 3,58	14,3 ± 1,92
РРД + имунофан + полиоксидоний	28,6 ± 3,71 *	71,8 ± 6,92 **	-

Примечания: * – уровень значимости при сравнении показателей с группой ФГА и РРД (p<0,05); ** – то же самое при p<0,01

(в соотношении 1:1) более существенно снижало количество случаев анергических реакций в 1,05 раза (p<0,05), а также гиперергий в 2,26 раза (p<0,01) за счёт увеличения в 2,52 раза гипо/нормергических реакций (p<0,05). При включении в пробы с РРД имунофана отмечалось как увеличение диаметра внутрикожных папул (по отношению к пробам с РРД) с 7,58 ± 0,45 до 9,60 ± 0,34 мм, так и уменьшение реактивности, определяемой по среднему диаметру гиперергических проб

– с 17,8 ± 0,9 до 16,2 ± 0,52 мм.

Присоединение к внутрикожным пробам с ФГА и имунофаном комплексного иммуномодулятора полиоксидония в соотношении 1:1:1 (табл. 2) способствовало увеличению количества случаев нормергий в 2,17 раза (p<0,05) за счёт снижения в 1,7 раза (p<0,05) анергических и в 3,4 раза (p<0,01) гиперергических тестов.

Введение в тест с РРД и имунофаном полиоксидония в соотношении 1:1:1 сопровождалось достоверным увеличением частоты нормергических ответов в 3,75 раза, (p<0,001) при одновременном снижении анергии в 2,49 раза (p<0,01) и отсутствии гиперергических реакций.

Анализ результатов с использованием группирования больных 1 группы в зависимости от ответа на ФГА и его комбинации с другими митогенами показал, что включение в кожные тесты имунофана при анергии повышало диаметр папулы с 2,2 ± 0,3 мм до 3,4 ± 0,52 мм, а добавление полиоксидония – до 4,8 ± 0,87 мм (p<0,05). При нормергическом ответе добавление имунофана сопровождалось повышением диаметра тестов до 5,35 ± 0,2 мм, а введение дополнительно полиоксидония до 5,42 ± 0,34 мм (рис. 4).

У больных 2 группы после применения комплексного лечения с использованием иммуномодуляторов в 51,6% случаях выявлена анергия в пробах с ФГА, и в 49,2% – в пробах с РРД, что достоверно свиде-

Рис. 4. Влияние имунофана и полиоксидония на реактивность больных с острым деструктивным панкреатитом в кожных тестах с ФГА (M ± m)

- 1 – ФГА (больные 1-й группы);
- 2 – ФГА + имунофан (больные 1-й группы);
- 3 – ФГА + имунофан + полиоксидоний (больные 1-й группы);
- 4 – ФГА + имунофан (больные 2-й группы);
- 5 – ФГА + имунофан + полиоксидоний (больные 2-й группы).

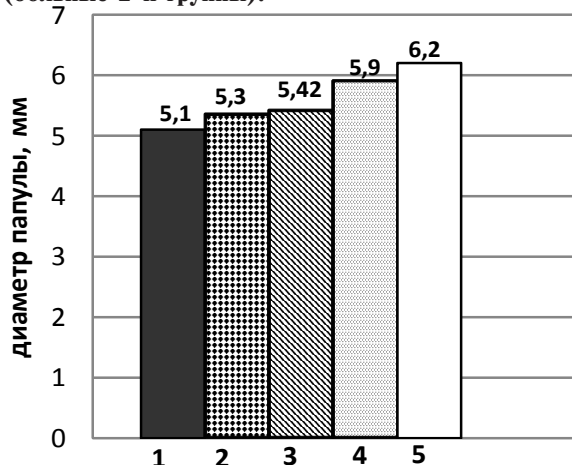


Таблица 3

Типы реактивности во 2 группе по результатам внутрикожных тестов с добавлением имунофана ($M \pm m$)

Митоген + иммуномодулятор	Тип реактивности (%)		
	анергия	гипо/нормергия	гиперергия
ФГА	51,6 ± 8,43	42,1 ± 2,39	6,3 ± 1,4
ФГА + имунофан	42,8 ± 2,5	53,8 ± 2,67 *	3,4 ± 1,26 **
РРД	49,2 ± 3,8	38,6 ± 3,58	12,2 ± 1,92
РРД + имунофан	39,7 ± 4,6 *	56,4 ± 4,42 *	3,9 ± 0,62 *

Примечания: * – уровень значимости при сравнении показателей с группой ФГА и РРД ($p < 0,05$); ** – то же самое при $p < 0,01$

тествовало об улучшении Т-клеточного звена иммунитета. В пробе с добавлением имунофана к пробам с РРД (в соотношении 1:1) более существенно снижалась анергия в 1,8 раза ($p < 0,05$), а также гиперергию в 2,43 раза ($p < 0,01$) за счёт увеличения в 2,95 раза гипо/нормергических тестов ($p < 0,05$) (табл. 3). В пробе с имунофаном при этом как повышался диаметр внутрикожных папул (по сравнению с пробами РРД у больных 1 группы) с $7,58 \pm 0,45$ до $11,4 \pm 0,4$ мм, так и уменьшалась реактивность, определяемая по среднему диаметру гиперергических проб – с $17,8 \pm 0,9$ до $15,4 \pm 0,63$ мм.

При анализе внутрикожных проб с ФГА, имунофаном и полиоксидонием в соотношении 1:1:1 (табл. 4) выявлено увеличение количество случаев нормергий в 2,55 раза ($p < 0,05$) за счёт снижения в 2,05 раза ($p < 0,05$) анергических тестов и от-

сутствии гиперергических реакций (по сравнению с пробами с ФГА, имунофаном и полиоксидонием у больных 1 группы).

Введение в тест с РРД с имунофаном полиоксидония в соотношении 1:1:1 сопровождалось достоверным увеличением количества случаев нормергических ответов в 4,1 раза ($p < 0,001$) при одновременном снижении анергии в 3,3 раза ($p < 0,01$) и отсутствии гиперергических реакций (по сравнению с пробами с РРД, имунофаном и полиоксидонием у больных 1 группы).

Проведённый анализ результатов с использованием группирования больных 2 группы в зависимости от ответа на ФГА и его комбинации с другими митогенами показал, что включение в кожные тесты иммуномодуляторов при анергии повышало диаметр папулы с $2,2 \pm 0,3$ мм до $4,3 \pm 0,27$ мм ($p < 0,05$), а введение дополнитель-

Таблица 4

Типы реактивности во 2 группе по результатам внутрикожных тестов с добавлением имунофана и полиоксидония ($M \pm m$)

Митоген + иммуномодулятор	Тип реактивности (%)		
	Анергия	гипо/нормергия	Гиперергия
ФГА	51,6 ± 8,43	42,1 ± 2,29	6,3 ± 1,4
ФГА + имунофан + полиоксидоний	27,8 ± 2,4 *	72,2 ± 3,51 *	-
РРД	49,2 ± 3,8	38,6 ± 3,58	12,2 ± 1,92
РРД + имунофан + полиоксидоний	21,6 ± 2,7 *	78,4 ± 4,62 **	-

Примечания: * – уровень значимости при сравнении показателей с группой ФГА и РРД ($p < 0,05$); ** – то же самое при $p < 0,01$

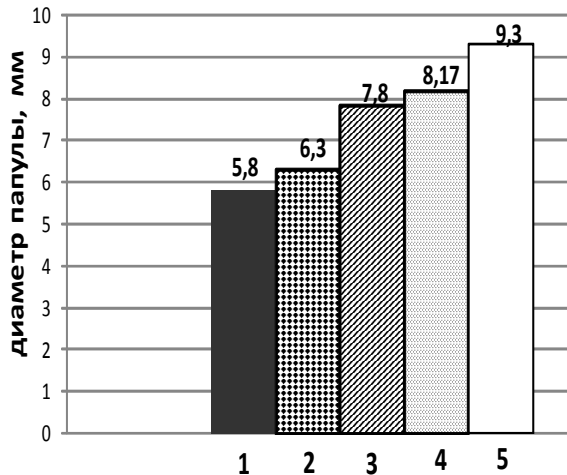


Рис. 5. Влияние имунофана и полиоксидония на реактивность больных с острым деструктивным панкреатитом в кожных тестах с РРД ($M \pm m$)

- 1 – РРД (больные 1-й группы);
- 2 – РРД + имунофан (больные 1-й группы);
- 3 – РРД + имунофан + полиоксидоний (больные 1-й группы);
- 4 – РРД + имунофан (больные 2-й группы);
- 5 – РРД + имунофан + полиоксидоний (больные 2-й группы).

но полиоксидония – до $4,9 \pm 0,15$ мм ($p < 0,05$).

Анализ с использованием группирования больных в зависимости от ответа на ФГА в двух группах больных с нормергическим типом реагирования показал, что добавление иммуномодуляторов в кожные тесты у больных 1 группы сопровождалось повышением диаметра тестов до $5,42 \pm 0,34$ мм. После включения в схему лечения больным 2 группы имунофана и полиоксидония диаметр внутрикожной папулы повышался до $6,21 \pm 0,47$ мм (рис. 4).

Проведённый анализ с использованием группирования больных в зависимости от ответа на РРД в двух группах больных с нормергическим типом реагирования показал, что включение у больных 1 группы имунофана и полиоксидония увеличивало диаметр внутрикожной папулы до $7,8 \pm 0,19$ мм, а при системном использовании имунофана и полиоксидония у больных 2 группы диаметр повышался уже до $9,3 \pm 0,74$ мм (рис. 5).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о существенном повреждении

клеточного звена иммуногенеза у больных с острым деструктивным панкреатитом, что подтверждается угнетением общей (в пробах с ФГА) и специфической (на РРД – туберкулин) реактивности.

По проведении иммунологического мониторинга у больных 2 группы после лечения выявлено повышение следующих показателей: Т-хелперы ($CD4^+$) $29,1 \pm 0,62\%$ ($p < 0,01$); Т-активные лимфоциты $20,32 \pm 0,54\%$ ($p < 0,01$); взаимоотношение T_x/T_c $1,59 \pm 0,2$; фагоцитарная активность нейтрофилов $28,9\% \pm 0,4$ ($p < 0,01$). У больных 1 группы после лечения показатели оставались ниже: Т-хелперы ($CD4^+$) $22,4 \pm 0,4\%$ ($p < 0,01$), Т-активные лимфоциты $13,6 \pm 0,75\%$ ($p < 0,01$), взаимоотношение T_x/T_c $1,29 \pm 0,5$, фагоцитарная активность нейтрофилов $23 \pm 0,52\%$ ($p < 0,01$) (табл. 5). Указанные в таблице данные свидетельствуют об улучшении иммунологических показателей после включения в состав комплексного лечения полиоксидония и имунофана у больных 2 группы.

При анализе результатов лечения пациентов обеих групп выявлено уменьшение количества повторных операций во 2 группе: из 21 больных в 8 случаях (38%), что на 19,9% ниже, чем во 2 группе (11 из 19 пациентов 57,9%). Отмечено также снижение числа гнойно-деструктивных осложнений: 2 группа больных – 7 (36,8%); 1 группа больных – 9 (42,9%). Зарегистрировано снижение летальности. Она была следующей: 2 группа – 5 человек (26,3%), 1 группа – 7 человек (33,3%), что обусловило снижение летальности на 7%.

В группе больных с анергическим типом реакций, имунофан, путём образования в цитоплазме вторичных мессенжеров: цАМФ, ионов кальция, инозиттрифосфата (ИТФ), диацилглицерола и др., способствовал трансформации лимфоидных клеток с тенденцией к восстановлению баланса Т-лимфоцитов и их функциональной активности. Ранее было установлено, что иммуномодулирующий эффект имунофана проявлялся в режиме ультрамалых

**Сравнительный анализ иммунологического мониторинга больных
в 1 и 2 группах**

Показатель		1-я группа (21 человек)	2-я группа с применением полиоксидония и имунофана (19 человек)
Т-лимфоцитов	%	36,1 ± 0,72	47,4 ± 0,21
	× 10 ⁹ /л	0,61 ± 0,17	0,83 ± 0,23
Т-активных лимфоцитов	%	13,6 ± 0,75	20,32 ± 0,54
	× 10 ⁹ /л	0,27 ± 0,07	0,39 ± 0,05
Т-хелперы (CD4+), %		22,4 ± 0,4	29,1 ± 0,62
Т-супрессоры (CD8+), %		17,4 ± 0,49	18,3 ± 0,2
T _H /T _C		1,29 ± 0,34	1,59 ± 0,2
Фагоцитарная активность нейтрофилов		23 ± 0,52	28,9 ± 0,4

доз (порядка 10⁻¹⁰–10⁻¹² мкг), позволяющих добиться усиления внутриклеточного сигнала в 10⁶–10⁸ раз [20]. При гиперергическом типе препарат угнетал пролиферативную функцию, за счёт чего гиперактивные процессы среди отдельных лимфоцитов возвращались к значениям, близким к норме. Другими словами, за счёт действия имунофана осуществлялось дистанционное управление клетками периферической иммунной системы и вызывалась стимуляция их дифференцировки и созревания. В свою очередь, активированные иммуноциты, посредством цитокинов, инициировали пролиферацию и созревание субпопуляций Т- и В-лимфоцитов [21].

Дополнительное введение в схему кожных тестов комплексного иммуномодулятора, осуществляющего кооперацию иммуноцитов — полиоксидония, способствовало переключению антигенстимулированных CD4⁺ Т-лимфоцитов на выработку Th₁-хелперов, способствующих усилению клеточного иммунного ответа, что проявилось увеличением числа нормергических реакций при одновременном снижении анергии. В группе больных с гиперергическим типом реагирования, полиоксидоний за счёт индукции м-РНК для ИЛ-1, ИЛ-6 и подавления экспрессии для ФНО-α и ИЛ-8, проявлял свойства индуктора Th₂-иммунного ответа, что способствовало снижению гиперергии в сторону нормергической реактивности (в тестах

с ФГА).

При системном использовании имунофана и полиоксидония происходило более значительное восстановление баланса Т-лимфоцитов и их функциональной активности, усиленное созревание субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, способствующих усилению клеточного иммунного ответа на вводимый антиген, что проявлялось увеличением числа нормергических реакций при одновременном снижении анергии, и повышением диаметра внутрикожной папулы при нормергических реакциях до 6,21 ± 0,47 мм (в пробах с ФГА) и до 9,3 ± 0,74 мм (в пробах с РРД).

Выводы

1. У больных 1 группы в тестах с ФГА в 71,4% и с РРД в 57,1% случаев выявлена анергия, свидетельствующая о существенном угнетении клеточного иммунитета, что может служить оценкой инфицирования, течения и исхода острого деструктивного панкреатита.

2. Введение в пробы имунофана в режиме ультрамалых доз, за счёт равнонаправленного характера его действия, отменяло локальную анергию более, чем в 23,9% случаев в реакциях с РРД, при росте числа нормергических реакций на 14,5% и 29,2% соответственно (p=0,03). Дополнительное включение полиоксидония повышало эффективность тестов за

счёт 42,8% снижения анергических и отсутствия гиперергических проб (при общем увеличении нормергической реактивности на 52,7%) ($p = 0,02$).

3. При системном применении полиоксидония и имунофана у больных 2 группы выявлено уменьшение анергии в тестах с ФГА в 1,4 раза и с РРД в 1,2 раза по сравнению с больными 1 группы; что свидетельствовало об относительной стабилизации клеточного звена иммунитета. При применении иммуномодуляторов произошло достоверное снижение летальности: во 2-ой группе — до 26,3%, или 7% к 1-ой группе ($\chi^2 = 5,24$; $p = 0,02$); а также уменьшение числа гнойно-деструктивных осложнений в 1,16 раза ($p < 0,05$).

4. При системном применении иммуномодуляторов и введении в пробы имунофана в режиме ультрамалых доз, за счёт равнонаправленного характера его действия, отменялась локальная анергия более чем в 31,7% случаев (в реакциях с РРД), при росте числа нормергических реакций на 25,5% и 37,3% соответственно. Дополнительное включение полиоксидония повышало эффективность тестов за счёт 49,8% снижения анергических и отсутствия гиперергических проб (при общем увеличении нормергической реактивности на 59,3%) ($p = 0,002$) и их информативность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варзин, С. А. Хирургическая тактика при острой патологии органов брюшной полости / С. А. Варзин, А. К. Ушканц. — СПб.: Изд. «Колнус», 2002. — 128 с.
2. Савельев, В. С. Роль прогнозирования течения панкреонекроза в выборе лечебной тактики / В. С. Савельев, В. А. Кубышкин, Г. Б. Казанцев // Хирургия. — 1988. — № 9. — С. 72-79.
3. Banrs, P. A. Acute pancreatitis: Medical and surgical management / P. A. Banrs // Am. J. Gastroenterol. — 1994. — N 89. — P. 78-85.
4. Филин, В. И. Неотложная панкреатология: справочник для врачей / В. И. Филин, А. Л. Костюченко. — СПб.: Питер, 1994. — 410 с.
5. Huang, C. Regulation and function of mast cell proteases in inflammation / C. Huang, A. Sali, R. Stewens // I. Clin. Immunol. — 1998. — Vol. 18. — P. 169-183.
6. Martinez, I. F. Antibioteciterapia profilactica pancreatit aquada Rev. / I. F. Martinez, I. M. Palason, M. Peterz- Mateo // Esp. Enferm. Dig. — 1997. — Vol. 89, N 10. — P. 781-785.
7. Лечение острого деструктивного алиментарного панкреатита / Н. Н. Малиновский [и др.] // Хирургия. — 2000. — № 1. — С. 4-7.
8. Острый панкреатит как проблема urgentной хирургии и интенсивной терапии / В. С. Савельев [и др.] // Consilium medicum. — 2000. — Т. 2, № 9. — С. 302-306.
9. Острый панкреатит: пособие для врачей / М. Н. Филимонов [и др.]; под ред. В. С. Савельева. — М.: НЦС—РАМН, 2000. — 60 с.
10. Пути улучшения результатов лечения больных панкреонекрозом / А. А. Кузнецов [и др.] // Хирургия. — 2008. — 5. — С. 40-45.
11. Имунные и ферментные нарушения у больных острым панкреатитом / Б. С. Брискин [и др.] // Хирургия. — 2001. — № 7. — С. 21-24.
12. Савельев, В. С. Панкреанекроз. Состояние и перспектива / В. С. Савельев, В. А. Кубышкин // Хирургия. — 1993. — № 6. — С. 22-28.
13. Программа комплексной оценки иммуногенеза и пути его патогенетической коррекции у больных деструктивными формами острого панкреатита: инструкция по клиническому применению / разработ.: А. В. Тарасенко, С. А. Алексеев; под ред. С. А. Жидкова. — Брест: Альтернатива, 2008. — 15 с.
14. Steinberg, W. Acute pancreatitis / W. Steinberg, S. Tenner // N. Engl. J. Med. — 1994. — № 330. — P. 1198-1210.
15. Тарасенко, В. С. Особенности иммунного статуса при остром панкреатите / В. С. Тарасенко, А. И. Смолягин, В. А. Кубышкин // Хирургия. — 2000. — № 8. — С. 51-55.
16. Клиническая иммунология / под ред. А. В.- Караулова. — М.: МИА, 1999. — 604 с.
17. Оценка иммунологического статуса организма по кожным пробам фитогемагглютинином и циклоспорином А: метод. рекомендации / Л. П. Титов [и др.]. — Минск: МГМИ, 1990. — 20 с.
18. Завада, Н. В. Неотложная хирургия органов брюшной полости (стандарты диагностики и лечения) / Н. В. Завада. — Минск: БелМАПО, 2006. — 117 с.

19. Способ экспресс-прогнозирования гнойно-септических осложнений у больных острым панкреатитом: инструкция по клиническому применению / разработ.: А. В. Тарасенко, С. А. Алексеев; под ред. С. А. Жидкова. – Брест: Альтернатива, 2008. – 8 с.

20. Лебедев, В. В. Имунофан – синтетический пептидный препарат нового поколения: иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения / В. В. Лебедев // Иммунология. – 1999. № 1. – С. 25-30.

21. Hadden, I. W. Classification of

immunotherapeutic agents / I. W. Hadden // Dev. Biol. Stand. – 1992. – N 77. – P. 5-15.

Адрес для корреспонденции

220017, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Кунцевщина, д. 4, кв. 427,
тел.моб.: +375 33 841-92-52,
тел. раб.: +375 17 254-91-02,
e-mail: Tarasenko_77@mail.ru,
Тарасенко А.В.

Поступила 06.02.2010 г.