

Нарушение иммунного статуса у больных панкреатитом и его коррекция иммуномодулином

С.Ф. Сулейманов

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино, г. Бухара, Узбекистан

The abnormality of the immune status at patients of the pancreatitis and its correction with immunomodulin

S.F. Suleymanov

Buchara State Medical University, Buchara, Uzbekistan

Аннотация

Иммунный статус был изучен у 78 больных с диагнозом панкреатит (34 были с острым панкреатитом (ОП) и 44 с хроническим панкреатитом (ХП)). Контрольная группа сравнения состояла из 36 практически здоровых лиц. У больных ОП и ХП обнаружены нарушения иммунного статуса, особенно со стороны Т-звена иммунитета, а также напряжение гуморального компонента иммунитета. Наиболее существенные сдвиги в функционировании иммунной системы выявлены при ХП. Включение в схему комплексного лечения больных панкреатитом иммуномодулина (при ОП – 1,0 – 1,2 мг при ХП - 1,2 – 1,8 мг на курс терапии) приводило к устранению выраженного Т-клеточного иммунодефицита в обеих группах и способствовало восстановлению ряда параметров гуморального компонента иммунитета. Иммуномодулин обладал лечебным и иммунокорректирующим действием у больных панкреатитом, о чем свидетельствовали параметры индекса иммунокоррекции K_i в процессе терапии.

Ключевые слова

Иммунный статус, панкреатит, иммунодефицит, иммунокоррекция, иммуномодулин.

Известно, что острые и хронические воспалительные заболевания поджелудочной железы сопровождаются изменениями в их иммунной системе. Иммунный компонент может способствовать трансформации острого панкреатита (ОП) в хронический панкреатит (ХП), обуславливая рецидивирование и прогрессирование последнего [1-3].

Summary

The immune status has been studied at 78 patients with the diagnosis a pancreatitis (34 were with acute pancreatitis (AP) and 44 with a chronic pancreatitis (CP). Control group of comparison consisting of practically healthy 36 persons. Infringements of the immune status are found out in patients AP and CP, especially from the T-link of immunity, and also a pressure humoral a component of immunity. The most essential shifts in functioning immune system are revealed at CP. Inclusion in the scheme of complex treatment patients of a pancreatitis immunomodulin (at AP - 1,0 - 1,2 mg at CP - 1,2 - 1,8 mg on a course of therapy) led to elimination of the expressed T-cellular immunodeficiency in both groups and promoted restoration of some parameters humoral a component of immunity. Immunomodulin possessed medical and immunocorrection action at patients of a pancreatitis to what parameters the index of immunocorrection K_i during therapy testified.

Key words

Immune status, pancreatitis, immunodeficiency, immunocorrection, immuno-modulin.

Учитывая тот факт, что в этиопатогенезе панкреатитов значительную роль играют нарушения иммунных процессов, то пристальное внимание клиницистов привлекают вопросы состояния иммунологической реактивности при обеих формах панкреатита [4-6].

В настоящее время ощущается недостаток в исследованиях, посвященных проблеме иммунокоррекции при панкреатитах.

Между тем, необходимость подобных исследований очевидна, так как решение этих вопросов имеет важное значение для клинической иммунологии [3, 6, 7].

Целью настоящего исследования было определение параметров иммунного статуса и проведение иммунокорригирующей терапии у больных ОП и ХП.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели мы проанализировали результаты лечения 78 больных, из них 34 (43,6%) - с диагнозом ОП (22 мужчины и 12 женщин в возрасте от 27 до 52 лет), 44 (57,9%) - с ХП (24 мужчины и 20 женщин в возрасте от 30 до 68 лет) в стадии обострения. Из 34 (100%) пациентов ОП 21 (61,8%) больной страдал отечной формой ОП, 10 (29,4%) - рецидивирующим ОП, у 3 (8,8%) больных ОП развился на фоне билиарной патологии. Из 44 (100%) пациентов ХП 18 (40,9%) поступили с диагнозом рецидивирующий ХП, 15 (34,1%) - с болевым ХП, 9 (20,5%) - с латентным ХП, 2 (4,5%) - с идиопатическим ХП. Больных с первичным ХП было 16 (36,4%), с вторичным ХП - 28 (63,4%). Длительность заболевания ХП составляла от 1 года до 12 лет.

Диагноз ОП и ХП основывался на данных клинической картины заболевания, а также результатах лабораторно-инструментальных методов исследований. Больные проходили лечение в областной клинической больнице, иммунологические исследования проводили на базе ЦНИЛ мединститута.

В исследование не включали больных ОП и ХП, которые не дали информированного согласия на участие (работа была выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрена этическим комитетом Бухарского государственного медицинского института).

Фенотипирование лимфоцитов осуществляли непрямым иммунофлюоресцентным методом с помощью моноклональных антител к CD-рецепторам производства «Sor bent Ltd» Института иммунологии МЗ и СР РФ и «Медбиосервиса» на микроскопе «Люминал Р-8». Определяли Т-лимфоциты (общая популяция - CD3); Т-хелперы (субпопуляция Тх - CD4); Т-супрессоры (субпопуляция Тс - CD8); В-лимфоциты (субпопуляция CD19). Вычисляли иммунорегуляторный индекс (ИРИ) - соотношение CD4/CD8.

Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (Ig) А, М и G определяли методом ра-

диальной иммунодиффузии [8], уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) - методом преципитации [9], а значения выражали в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.).

Параллельно обследованы 36 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 50 лет. Оценку основных параметров системы иммунитета производили на 2-5 сутки поступления в стационар, а также на 14-16-е (2 неделя) и 28-30-е (4 неделя) сутки после проведения иммунокорригирующего лечения.

Эффективность иммунокорригирующей терапии оценивали по динамике иммунологических показателей в сравнении с теми же данными до лечения по формуле:

$$Ki=(B-A)/A \cdot 100\%,$$

где: Ki - индекс иммунокоррекции;

A - иммунологический параметр до лечения;

B - иммунологический параметр после лечения.

Иммунорекцию считали эффективной при $Ki > 10\%$.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ Exel Statistica (версия 6,0) для Windows. Достоверность различий при сравнении средних значений определяли по критерию t Стьюдента. Данные представлены в виде $M \pm m$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Ретроспективный анализ результатов иммунологического обследования показал, что обострение панкреатита (ОП и ХП) сопровождалось нарушением иммунного гомеостаза. При этом отмечали неодинаковый характер супрессии общего пула Т (CD3)-лимфоцитов у больных обеих групп, а также инверсию ИРИ (табл. 1). При ХП наблюдали более интенсивное (0,6-кратное) угнетение Т (CD3) ($p < 0,001$). Был выявлен также дисбаланс субпопуляций Т-клеток с уменьшением их супрессорной части - Тс (CD8) при ХП (возрастание ИРИ), и, наоборот, возрастанием аналогичной величины - Тс (CD8) и снижением количества Тх (CD4) при ОП (уменьшение ИРИ) (табл. 1). Особенно важным является факт достоверного различия этого индекса при разных формах панкреатита, при этом наиболее низкие его значения имели место у больных ОП. Регистрируемое нами возрастание ИРИ при ХП, по-видимому, свидетель-

ствует о присоединении аутоиммунного компонента вследствие функциональной недостаточности клеток с фенотипом CD8.

Противоположная картина изменений наблюдалась в отношении В-клеточного компонента иммунной системы. Если у больных ОП происходило умеренное снижение уровня В (CD19)-клеток ($p > 0,05$), то при ХП регистрировали статистически достоверное, 1,4-кратное, возрастание указанного параметра ($p < 0,05$) (табл. 1).

Заметная активизация В-системы иммунитета на фоне глубокого дефицита Т (CD3) у больных ХП отражалась и на спектре сыровоточных иммуноглобулинов (СИ). Так, например, обращает на себя внимание заметное увеличение уровня IgA ($p < 0,01$; табл. 2), что, вероятно, было обусловлено иммунологической перестройкой организ-

ма больных ХП в ответ на ферментативную интоксикацию. Кроме этого, обнаружили высокое содержание IgG и ЦИК у больных ХП как в периоде обострения, так и в периоде ремиссии, что, по-видимому, происходит вследствие выраженности воспалительного процесса в поджелудочной железе и находится в определенной зависимости от продолжительности заболевания.

У больных ОП, напротив, не выявили заметных сдвигов уровней СИ классов А и М ($p > 0,05$), а по двум другим параметрам – отмечали их возрастание: IgG ($p < 0,05$), ЦИК ($p < 0,001$) (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о нарушениях в функционировании иммунной системы у больных панкреатитом, выразившиеся в дисбалансе клеточных и гуморальных факторов иммунитета, но особенно глубокими

Таблица 1

Параметры клеточного иммунитета у больных ОП и ХП в динамике иммунокорректирующего лечения ($M \pm m$).

Группы	Сроки	CD-лимфоциты (%)				ИРИ
		CD3	CD19	CD4	CD8	
ОП (n=17)	До лечения	40,6±2,9**	13,4±1,6	23,2±2,8***	16,5±1,4	1,4±0,23**
	14-16 сутки	58,3 ± 2,2*	15,1±0,9	34,7±2,0	21,9±1,6*	1,6±0,20*
	28-30 сутки	66,5±3,4***	16,2±1,3	39,4±2,3	20,8±1,7	1,9±0,27
ХП (n=21)	До лечения	31,3±2,2***	20,6±2,1*	25,4±1,5***	9,6±1,1***	2,6±0,16**
	14-16 сутки	42,4±2,1***	22,7±1,8***	28,1±1,7***	10,3±1,4***	2,7±0,19**
	28-30 сутки	48,7±2,5	25,2±1,5***	32,6±1,2*	13,8±1,3*	2,4±0,14
Контр. гр.		51,2±1,7	14,8±0,9	35,8 ± 0,7	17,4 ± 1,2	2,1±0,10

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – достоверные различия по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2

Параметры гуморального иммунитета у больных ОП и ХП в динамике иммунокорректирующего лечения ($M \pm m$).

Группы больных	Сроки изучения	IgA г/л	IgM г/л	IgG г/л	ЦИК ед. опт. пл.
ОП (n=17)	До лечения	2,70±0,37	1,42±0,27	18,19±0,52*	0,135±0,019***
	14-16 сут.	3,25±0,48	1,54±0,16	18,63±0,49**	0,124±0,013***
	28-30 сут.	2,83±0,42	1,67±0,22	17,41±0,58	0,108±0,016**
ХП (n=21)	До лечения	3,96±0,24**	1,72±0,19	20,53±1,61*	0,175±0,030***
	14-16 сут.	3,75±0,46	1,80±0,37	23,67±1,63***	0,173±0,025***
	28-30 сут.	3,63±0,29	2,13±0,15	22,49±1,85**	0,182±0,028***
Контр. гр.		2,82±0,31	1,64±0,11	15,90±0,94	0,046±0,006

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – достоверные различия по сравнению с контрольной группой.

эти изменения оказались у больных ХП. Эти изменения можно расценивать как вполне возможный факт, играющий определенную роль в патогенезе ХП и поддерживающий хронический процесс в поджелудочной железе. Уменьшение относительного количества Тс (CD8) при данной форме панкреатита также является усугубляющим фактором [10, 11]. Можно предположить, что хроническое течение заболевания истощает в целом организм, а это, в свою очередь, отражается и на содержании основных параметров иммунной системы больных [2, 12].

Повышение концентрации IgA и IgG и относительного числа CD19-лимфоцитов является убедительным доказательством активизации иммунокомпетентной В-системы в организме у больных ХП. При этом наблюдается такое изменение иммунобиологической реактивности, характерной особенностью которой является напряжение гуморального звена иммунитета.

У больных ОП не отмечалось выраженных изменений в функционировании клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Можно лишь выделить усиление синтеза IgG и ЦИК. Повидимому, иммунодефицитное состояние при обеих формах панкреатита является по своей природе вторичным и его можно устранить с помощью иммуномодулирующих средств.

В настоящее время клиническая иммунология располагает большим арсеналом фармакологических препаратов, обладающих иммуностропным действием. Экстракты тимуса играют важную роль в созревании и дифференцировке Т-лимфоцитов (CD3), что приводит к нормализации количественных характеристик клеточного звена иммунитета и клиническому улучшению состояния [13, 14]. В качестве иммунокорректора при панкреатитах мы использовали иммуномодулин (ЧП «Immupomed», Узбекистан). Иммуномодулин является препаратом полипептидной природы с молекулярной массой 6 кДа. Его получают из фетального тимуса овец [15]. В ходе исследований были подобраны оптимальные иммунокорректирующие дозы *иммуномодулина*: ОП – введение 0,01% раствора/сутки внутримышечным способом в течение 10–12 дней (1,0–1,2 мг на курс терапии), n=17; ХП – аналогично вышеуказанному только в течение 12–18 дней (1,2–1,8 мг на курс терапии), n=21. Данный иммунопрепарат использовали на фоне традиционного лечения (антиферментные средства,

спазмолитики, антибактериальные препараты, белковые средства, декстраны и др.), которую обычно назначают при лечении панкреатитов.

У 17 больных ОП и у 23 больных ХП, не получавших иммунотерапии иммуномодулином (традиционное лечение), наблюдали тенденцию в умеренном возрастании отдельных звеньев клеточного иммунитета, однако полного восстановления основных параметров клеточного иммунитета при этом не происходило ($p > 0,05$). Кроме этого, у больных ХП сохранялось напряжение гуморального компонента системы иммунитета при $p > 0,05$.

Дополнительное введение в схему комплексного лечения иммуномодулина приводило к положительной динамике клинико-иммунологических изменений. После лечения у больных ОП эффективно возрастал уровень CD3-лимфоцитов и его субпопуляций, в умеренной степени – ИРИ и CD19-клеток во все сроки исследования (табл. 1). В отношении гуморального звена не происходило заметных изменений в динамике изучения. Можно лишь констатировать снижение уровня ЦИК на 4 неделе ($p < 0,01$) (табл. 2).

У пациентов с ХП отмечали повышение общего пула лимфоцитов (CD3) и его субпопуляций с одновременным уменьшением ИРИ на 4 неделе исследования. Иммуномодулин также увеличивал содержание В (CD19)-клеток (табл. 1). Можно отметить положительную динамику возрастания общего пула Т-клеток (CD3) и его субпопуляций по сравнению со значениями до лечения и приближение их к таковым значениям контрольной группы, однако, следует отметить, что их значения (CD3, CD4 и CD8-клетки) значительно уступали аналогичным показателям группы больных ОП (табл. 1). Регистрируемые при ХП высокие значения IgG и ЦИК на 2 и 4 неделе, вероятно, указывают на тяжесть и длительность патологического процесса в поджелудочной железе (табл. 2).

На высокие иммунокорректирующие свойства иммуномодулина указывают показатели индекса иммунокоррекции для Т(CD3): К_и составлял 35,5% (2 неделя) и 55,6% (4 неделя) у больных ХП, К_и равнялся 43,6% (2 неделя) и 63,8% (4 неделя) у больных ОП.

Нормализация параметров иммунореактивности в большинстве случаев сочеталась с положительной динамикой клинических симптомов панкреатита, а именно уменьшением интоксикации, снижением болевых синдромов, более раннем наступлении ре-

миссии и улучшением общего состояния и самочувствия больных.

Таким образом, у больных панкреатитом (ОП и ХП) отмечаются существенные изменения иммунореактивности организма, причем у больных ХП нарушения в системе иммунитета были более глубокими. Угнетение Т-клеточного звена с параллельным напряжением гуморального звена иммунитета у больных ХП является неблагоприятным прогно-

стическим критерием. Под влиянием иммуномодулина происходило устранение иммунодефицитного состояния при данной патологии, что способствовало восстановлению нарушенных звеньев иммунной системы. На высокие иммунокорректирующие свойства вышеуказанного препарата указывает индекс иммунокоррекции K_i . Иммуномодулин обладал иммунокорректирующим и лечебным действием у больных панкреатитом.

Литература

1. Лаптев В.В., Пивазян Г.А. Иммунологические аспекты острого панкреатита. Хирургия, 1986; 3: 142-50.
2. Войтко Н.Е., Киселева О.А., Глабай В.П. Иммунологический профиль больных хроническим рецидивирующим панкреатитом. Сов. мед., 1985; 4: 24-8.
3. Губергриц Н.Б., Христинич Т.Н. Клиническая панкреатология. Донецк: ООО «Лебедь»; 2000.
4. Губергриц Н.Б. Клинико-иммунологические изменения у больных хроническим панкреатитом и их коррекция в процессе лечения. Тер. арх., 1989; 2: 18-21.
5. Губергриц Н.Б., Ходаковский А.В., Линецкий Ю.В. Иммуногенетические аспекты патогенеза, прогноза и лечения основных форм хронического панкреатита. Клини. мед., 1996; 7: 26-8.
6. Friess H., Buchler M., Muller C. Immunopathogenesis of pancreatitis. Gastroenterology, 1998; 115; 4: 1018-22.
7. Лазарчук Т.Б. Динаміка показників Т- і В-ланок імунітету у хворих на хронічний панкреатит у процесі лікування. Вісник наукових досліджень, 1999; 2: 76-9.
8. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry, 1965; 2: 235-54.
9. Digeon M., Laver M., Riza J et al. Detection of circulating immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol. J.Immunol. Methods., 1977; 16: 165-83.
10. Носов А.Е., Стрельников Б.Е. Аутоаллергические реакции при хроническом панкреатите. Вестн. хир., 1984; 7: 49-50.
11. Скуя Н.А., Векслер Х.М., Берзиня С.Э. Субпопуляции Т-лимфоцитов при хроническом панкреатите. Тер. арх., 1987; 5: 84-7.
12. Михайловская Н.П., Радченко В.Г. Некоторые иммунологические показатели у больных хроническим панкреатитом. Клини. мед., 1981; 4: 61-3.
13. Ширинский В.С., Жук А.Е. Характер и клиническое применение иммуностимулирующих препаратов. Тер. арх., 1990; 12: 125-32.
14. Гариб В.Ф., Гариб Ф.Ю. Современные лечебные иммуномодуляторы тимусной природы. Инфекция, иммунитет. и фармакол., 1999; 1: 7-13.
15. Гариб Ф.Ю., Гариб В.Ф. Иммуномодулин. Ташкент: Изд-во мед. литер. им. Абу Али ибн Сино; 2000.