

## 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 Ki 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 Ki 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±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±m).**

Группы больных	Сроки изучения	IgA	IgM	IgG	ЦИК ед. опт. пл.
		г/л	г/л	г/л	
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):  $K_i$  составлял 35,5% (2 неделя) и 55,6% (4 неделя) у больных ХП,  $K_i$  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 емуналету 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.