

**ИММУНОДЕФИЦИТ ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ****В.С. Тарасенко, В.Л. Аверкиев**

ГБОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия

**Тарасенко Валерий Семенович,**

зав. кафедрой госпитальной хирургии, урологии,  
д-р мед. наук, профессор, заслуж. врач РФ,  
460000, Россия, г.Оренбург, ул. Советская, д.6,  
тел. 8 (3532) 34-92-95,  
e-mail: sergfsb@mail.ru

**Аверкиев Вадим Леонидович,**

директор КДЦ «Астромед»  
ОАО «Российские космические системы»,  
г. Москва, канд. мед. наук

У 104 больных, оперированных по поводу острого деструктивного панкреатита, выявлены иммунологические нарушения на ранних стадиях течения заболевания. Больные были разделены на три группы: базисная стандартная терапия (1 группа), включение плазмафереза (2 группа), дополнительное лечение иммуномодулятором «Полиоксидонием» курсовой дозой 78 мг. Включение в терапию панкреонекроза «Полиоксидония» продемонстрировало не только иммуномодулирующий эффект, но и антирадикальный, и дезинтоксикационный, что способствовало снижению числа гнойных осложнений и летальности.

**Ключевые слова:** плазмаферез, панкреонекроз, иммунодефицит.

**IMMUNODEFICIENCY IN  
PANCREONECROSIS****V.S. Tarasenko, V.L. Averkiev**

Orenburg State Medical Academy

In 104 patients who underwent surgery for acute destructive pancreatitis there was revealed immunological malfunction when different phases of disease. Patients were divided into three groups: background standard therapy (1 group), plasmapheresis introduction (2 group), adjunctive treatment with immunomodulator "Polioxidonium" course dose 78 mg. "Polioxidonium" introduction into therapy of pancreonecrosis demonstrated not only immunomodulatory effect but also antiradical desintoxic that resulted in reduction of the number of suppurative complications and lethality.

**Keywords:** plasmapheresis, pancreonecrosis, immunodeficiency.

**Введение**

Острый панкреатит в структуре острой хирургической патологии органов брюшной полости прочно занимает третье место, уступая острому аппендициту и холециститу, является одной из актуальных проблем абдоминальной хирургии. Внимание к этому заболеванию предопределило включение его в рубрику экстренной отчетности по хирургии, где он занимает лидирующие позиции по летальности. При развитии панкреонекроза у 40 – 70% больных происходит инфицирование очагов некротической деструкции [3, 5, 6]. Развивающаяся системная воспалительная реакция (СВР) имеет единые универсальные механизмы, вызывающие развитие воспаления, изменения в работе иммунной системы. В резолюции IX Всероссийского съезда хирургов (Волгоград, 2000) обозначены основные моменты комплексной терапии этого грозного и непредсказуемого по течению заболева-

ния, в том числе и эффективность различных методов и средств иммунокоррекции.

Ведущую роль в развитии гнойно-септических осложнений и генерализации инфекции (сепсиса) играет вторичный иммунодефицит [1,4,7]. Характер и выраженность иммунодефицита находятся в прямой зависимости от тяжести заболевания и объема панкреонекроза. Аргументом в пользу наличия такой связи служит одновременность двух процессов: формирование панкреонекроза и проявление иммунодефицита, регистрирующиеся в первые 48 часов от начала заболевания [2].

**Цель исследования**

Определение характера и степени выраженности иммунных нарушений у больных острым деструктивным панкреатитом и проведение их коррекции.

**Материалы и методы**

Материал работы базируется на обследовании 104 больных панкреонекрозом: 58 женщин (54,9%), 46 мужчин (45,1%). Средний возраст больных составил  $54,7 \pm 1,2$  года.

Диагностика заболевания и тактика проводилась на основании клинических, лабораторных и инструментальных методов в динамике до операции и на 1, 3, 5, 7, 10, 14 сутки послеоперационного периода. Для оценки степени тяжести функциональных нарушений у пациентов использовали шкалу SAPS, а органических нарушений - SOFA (таблица 1).

**Таблица 1**

**Оценка тяжести состояния больных по шкале SAPS II и полиорганной недостаточности по шкале SOFA**

Степень тяжести	SAPS II	SOFA
Легкая	0-10 баллов	1-4 баллов
Средняя	10-20 баллов	5-8 баллов
Тяжелая	> 20 баллов	9-12 баллов

Из 104 больных с легкой степенью тяжести по шкале SAPS II было 11 (10,58%) человек, по шкале SOFA – 14 (13,46%); средней степени тяжести SAPS II – 33 (31,73%), по SOFA – 35 (33,65%); тяжелой степени тяжести по SAPS II – 60 (57,69%) и по SOFA – 55 (52,89%).

Для сравнительной оценки эффективности различных методов лечения в послеоперационном периоде все обследованные нами больные были разделены на 3 группы:

1. Больные, получавшие только базисное лечение (33 человека)
2. Больные, получавшие дополнительно плазмаферез (36 человек)
3. Больные, получавшие дополнительно полиоксидоний (35 человек).

В течение первых суток с момента возникновения заболевания поступило 66 больных (63,46%), через 24-48 часов – 8 (7,69%), через 48-72 часа – 4 (3,84%), позднее 3-х суток – 26 (25,11%) больных.

Показаниями к операции в ранние сроки явились клиника деструктивного холецистита, разлитого перитонита, абсцесса сальниковой сумки. Через 24-48 часов с момента поступления были прооперированы 20 (20,3%) больных, через 48-72 часов – 6 (9,8%), в поздние сроки - 78 (69,9%) больных. Стартовым методом лечебно – диагностического алгоритма явилось лапароскопическое дренирование брюшной полости и по возможности - сальниковой сумки. При неэффективности дренирования и прогрессировании воспалительного процесса проводились лапаротомии.

При лапаротомии крупноочаговый жировой панкреонекроз наблюдался у 29 (27,88%) больных, геморрагический - у 28 (26,92%), смешанный - у 33 (31,73%) и гнойно-некротический - у 14 (12,51%) больных.

У больных II группы легкой и средней степени тяжести по шкале SAPS II и SOFA проведено 1-2 сеан-

са плазмафереза в 1-3 сутки после операции, 3-5 - у тяжелых больных. Объем эксфузии составил от 500 до 1300 мл, в среднем  $800,0 \pm 35,0$  мл. Замещение производилось свежесамороженной донорской плазмой.

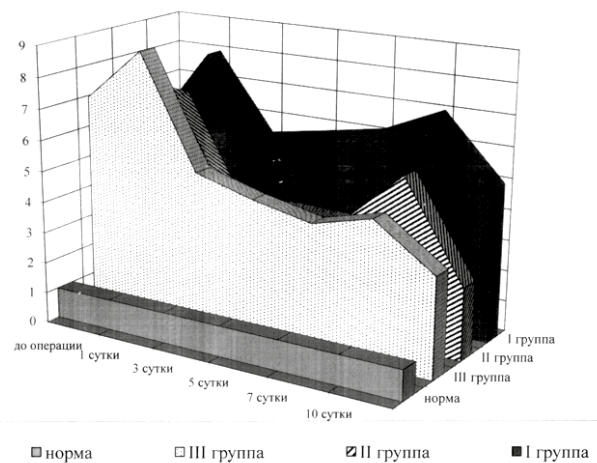
Для проведения иммунокорректирующей терапии использовался полиоксидоний (разработан в институте иммунологии МЗ РФ), курсовая доза которого составила 78 мг. Больным препарат вводился ежедневно 1 раз в день по 12 мг в/в в течение первых трех суток после операции, затем через сутки по 6 мг в/в.

Рассматриваемые группы являлись рандомизированными по своему составу, форме заболевания, объему поражения поджелудочной железы.

**Результаты и обсуждение**

В послеоперационном периоде по сравнению с дооперационным уровнем отмечается выраженное прогрессирование липопероксидации с приростом диеновых конъюгатов (ДК) на 304,8%, малонового диальдегида (МДА) – на 391,5%, что связано с наркозом и операционной травмой.

Во всех группах в 1 сутки идет подъем ЛИИ по сравнению с дооперационным уровнем. Это связано с операционной травмой, особенно с реперфузией ткани ПЖ после ее абдоминализации и резорбцией токсинов из ее ткани (рис. 1).

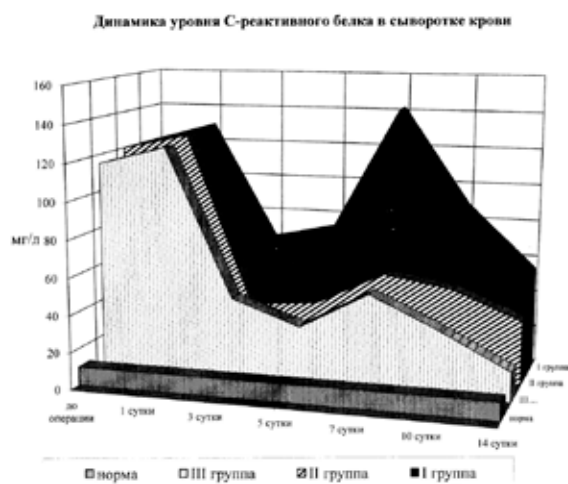


**Рис. 1. Динамика уровня ЛИИ в сыворотке крови в послеоперационном периоде в сравниваемых группах больных (в отн. ед.)**

Возрастание ЛИИ к 10 суткам обусловлено присоединением гнойно-некротических осложнений, требовавших проведения в эти сроки санационных ревизий сальниковой сумки и поджелудочной железы, некр- и секвестрэктомии.

Общеизвестно, что при развитии синдрома системной воспалительной реакции развивается острофазный ответ, который характеризуется изменением концентрации «белков острой фазы» - маркеров течения воспалительного процесса. Раньше всех реагирует С-реактивный белок. По нашим данным (рис. 2), у всех больных до операции и в первые сутки после операции отмечается значительное

возрастание его концентрации в 13 раз в III группе (130,42±1,22 мг/л), при этом уровень С-реактивного белка коррелирует с тяжестью интоксикации и объемом повреждения ткани поджелудочной железы.



**Рис. 2. Динамика уровня С-реактивного белка в сыворотке крови**

На фоне проводимой терапии к третьим суткам послеоперационного периода происходит снижение концентрации С-реактивного белка в I группе до 66,35±2,24 мг/л, во II – до 35,14±3,21 мг/л и в III – до 45,38±2,68 мг/л. У всех больных с панкреонекрозом при присоединении гнойно-септических осложнений уже к 5 суткам после операции отмечается его возрастание в плазме крови, достигая максимального значения на 7 сутки в I группе, превышая норму в 14,2 раз (142,32±3,63 мг/л), на фоне применения плазмафереза – 56,19±1,32 мг/л ( $p < 0,001$ ), а при применении полиоксидония – 52,37±3,21 мг/л.

При динамическом определении Срб отмечено два «пиковых» подъема: в первые сутки заболевания как ответная реакция на развитие ССВР, и второй «пик» - при присоединении гнойно-септических осложнений, которые коррелируют с маркерами эндотоксикоза. Концентрация С-реактивного белка 45 мг/л и более рассматривается нами в качестве прогностического критерия развития послеоперационных гнойно-септических осложнений.

В послеоперационном периоде отмечаются определенные нарушения иммунного статуса, сопровождаемые нейтрофильным сдвигом формулы крови влево, лимфо- и моноцитопенией, обусловленной уменьшением абсолютного содержания популяций Т- и В-лимфоцитов, значительной депрессией CD4+ и CD8+ лимфоцитов, снижением продукции Ig M и G, значительным возрастанием Ig A (таблица 2).

Развивающиеся проявления иммуносупрессии у больных с тяжелым панкреатитом характеризуются достоверным уменьшением абсолютного содержания Т-лимфоцитов и субпопуляций CD4+ и CD8+, что является плохим прогностическим признаком,

связанным с развитием гнойно-септических осложнений в течение послеоперационного периода. Наиболее выраженные изменения в иммунной системе установлены у больных, погибших от сепсиса, что свидетельствовало о глубоком угнетении всех ее звеньев с проявлениями тяжелого иммунодефицита.

При сравнительном изучении особенности течения послеоперационного периода у больных обращает внимание существенное снижение В-звена иммунной системы в случае развития гнойно-воспалительных осложнений. Весьма значимая депрессия В-звена наблюдалась на протяжении первых 7-10 суток после операции, когда вероятность возникновения и развития осложнений высока.

Таким образом, острый деструктивный панкреатит сопровождается существенными изменениями в иммунном статусе организма с вовлечением клеточного и гуморального звеньев.

При применении полиоксидония происходит увеличение абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов с первых суток на протяжении всего послеоперационного периода вплоть до 10 суток в 1,5-2 раза с тенденцией к снижению к 14 суткам, нормализация уровня CD3+, CD4+ на 7-14 сутки и увеличение CD19+ к 14 суткам на 20%, уровня Ig M, G - на 20-80%. Снижение Ig A с первых суток к 14 суткам после операции до 121,7%. Одновременно с нормализацией лабораторных показателей (при добавлении в базисную терапию полиоксидония наблюдалось ускоренное очищение раны и стимуляция процессов регенерации на 5,4±0,42 день ( $p < 0,001$ ), в среднем снижалось количество плановых ревизий сальниковой сумки ( $p < 0,01$ ).

Летальность в I группе составила 52 %, во II - 42,8 % и в III - 23,1%. Средняя продолжительность пребывания в стационаре у больных I группы составила 48,4±3,3 дня, II группы - 45,3±2,9 дня ( $p > 0,05$ ) и III группы - 37,8±3,9 дня ( $p > 0,05$ ). В I группе осложнения наблюдались в 92% случаев, во II - 75%, в III - 43,9%.



**Рис. 3. Показатели летальности, послеоперационного койко-дня и осложнений в сравниваемых группах больных**

Таблица 2

Динамика иммунологических показателей в послеоперационном периоде в сравниваемых группах больных

Показатель	Норма	Послеоперационные сутки								
		1			7			14		
		I	II	III	I	II	III	I	II	III
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
CD 3+ %	61,02± 4,91	50,74± 0,33	42,03± 1,86	46,62± 1,88	52,23± 0,56	55,40± 1,020	60,9± 1,08**	48,2± 0,23*	56,74± 1,13**	59,8± 0,96**
CD 4+ %	50,24± 4,1	42,64± 0,45	44,82± 1,12	35,48± 0,27**	36,25± 0,23*	42,12± 0,35	49,9± 0,68*,**	38,56± 0,27*	40,74± 1,21*,**	53,78± 1,29*,**
CD 8+ %	23,51± 1,24	19,12± 0,65	22,30± 0,45	19,35± 0,64**	15,32± 0,26*	14,65± 0,35	30,77± 0,67	17,9± 0,66	19,35± 1,23	35,26± 0,88
CD 19+ %	19,35± 0,88	17,91± 0,66	23,19± 1,22	24,06± 1,66*	12,2± 0,32*	18,23± 1,12	21,9± 0,83**	10,98± 0,35*	15,21± 0,86**	23,9± 1,19
Ig A, г/л	1,84± 0,55	3,19± 0,32* 173,37%	3,12± 0,53** 169,56%	4,27± 0,08*,** 232%	2,71± 0,22 147,22%	1,82± 0,68 98,91%	3,7± 0,23** 201,09%	2,14± 0,23 116,31%	2,31± 0,31 125,54%	2,24± 0,32 121,74%
Ig M, г/л	1,35± 0,74	0,88± 0,07 65,19%	1,20± 0,08 88,88%	0,95± 0,2** 70,37%	0,97± 0,19 71,85%	1,05± 0,18 77,77%	1,21± 0,25 89,63%	1,61± 0,21 *119,26%	1,85± 0,34 137,14%	2,35± 0,02*,** 174%
Ig G, г/л	11,04± 1,11	7,24± 0,43 65,58%	8,20± 0,13** 74,27%	7,55± 0,12** 68,38%	9,66± 1,12* 87,5%	7,63± 0,83** 69,11%	13,28± 0,75*,** 120%	9,9± 0,76 *89,67%	9,23± 0,58 83,6%	14,64± 0,23*,** 132%

Примечание:

\* -  $p < 0,001$ , достоверность различий в каждой группе в сравнении с 1 сутками

\*\* -  $p < 0,001$ , достоверность различий в сравнении с I группой

Причинами смерти во всех группах явились развитие выраженного синдрома эндогенной интоксикации, полиорганной недостаточности и гнойно-септических осложнений.

### Заключение

В патогенезе прогрессирования острого деструктивного панкреатита важная роль принадлежит активации процессов липопероксидации с возрастанием в крови диеновых конъюгат и малонового диальдегида. Это сопровождается прогрессированием синдрома эндогенной интоксикации и развитием вторичного иммунодефицита.

Маркером нарастания эндотоксикоза может служить белок острофазного ответа – С – реактивный белок. Широко применяемые экстракорпоральные методы детоксикации (в частности, обменный плазмаферез с УФО и ВЛОК) наглядно демонстрируют антирадикальный и детоксикационный эффекты.

Применение отечественного препарата «Полиоксидоний» показало не только иммуномодулирующие его свойства, но и высокий антирадикальный и детоксикационный эффекты, что в совокупности позволило судить о его существенной клинико – иммунологической эффективности, что выражалось в снижении летальности среди больных панкреонекрозом, уменьшении числа послеоперационных

гнойных осложнений и сокращения пребывания в стационаре.

### Список литературы

1. Багненко С. Ф., Гольцов В. Р. Острый панкреатит – современное состояние проблемы и нерешенные вопросы // Альманах института хирургии имени А. В. Вишневского. - 2008. – Т. 3, № 3. – С. 104-112.
2. Верхулецкий И. Е. и др. Иммуноориентированная терапия в комплексном лечении острого панкреатита // Украинский журнал хирургии. - 2011. - №4 (13). – С. 154 – 160.
3. Савельев В. С., Филимонов М. И., Бурневич С. З. Панкреонекрозы – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 258 с.
4. Ярема И. В., Колобов С. В., Шевченко В. П. Аутоиммунный панкреатит – М., 2003. – 208 с.
5. Bradley E.L. Management of severe acute pancreatitis: a surgical odyssey / E.L.Bradley, N.D. Dexter // Ann. Surg. – 2010.- Vol. 251. – P.6 – 17.
6. Buchler M. W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection / M. W. Buchler, B. Cloor, C. A. Muller // Ann. Surg. – 2000. – Vol. 23. - № 5. – P. 619-626.
7. Gloor B. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis / B. Gloor, C. A. Muller, M. Worni // Brit. J. Surg. - 2001. – Vol. 88. - № 7. – P. 975-979.