Санкт-Петербургский государственный
научно-исследовательский институт
скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

# Иммунологический мониторинг и иммунотерапия в лечении острого деструктивного панкреатита

Учебное пособие для последипломного образования

Санкт-Петербург
2002

УДК 616.37-002-9-085.37

Иммунологический мониторинг и иммунотерапия в лечении острого деструктивного панкреатита: Учебное пособие для последипломного образования./ Санкт-Петербургский государственный НИИ скорой помощи им. проф. И.И Джанелидзе. СПб., 2002, 20с.

Авторы: д.м.н. А.Д. Толстой, д.м.н. Л.П. Пивоварова,
к.м.н. М.И. Андреев, Е.В. Захарова, Д.С. Шеянов, Д.В. Володских

Редактор: д.м.н., проф. С.Ф. Багненко

Пособие посвящено иммунологическому мониторингу и иммунотерапии при остром панкреатите, что позволяет своевременно прогнозировать тяжесть, а также воздействовать на одно из основных звеньев патогенеза заболевания – вторичный иммунодефицит, возникающий уже с первых суток заболевания. Рассмотрены методы комплексного иммунотропного лечения больных острым деструктивным панкреатитом с учетом фазового течения и тяжести патологического процесса, результатами применения которых являются достоверное снижение частоты гнойных осложнений и летальности.

Пособие предназначено для хирургов, иммунологов, слушателей факультетов подготовки врачей, клинических ординаторов.

© Санкт-Петербургский государственный научно-исследовательский институт скорой помощи им. проф. И.И. Джанелидзе

# СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение 5

2. Причины и механизм панкреатогенной иммунопатии 6

3. Общая характеристика нарушений иммунной реактивности при остром панкреатите 10

4. Краткая характеристика нормальной иммунограммы 11

5. Первичная иммунограмма при остром панкреатите: возможности диагностики и прогнозирования тяжести 12

6. Динамика иммунограммы в течение заболевания 14

7. Иммунотропная поддержка на ранней стадии заболевания 16

8. Иммунотропная поддержка в реактивной фазе заболевания 18

9. Иммунотерапия гнойных осложнений 19

# СОКРАЩЕНИЯ

ГБО – гипербарическая оксигенация
ГО – гнойные осложнения
КД – коэффициент деградации
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛКТ – лизосомально-катионный тест
ОДП – острый деструктивный панкреатит
ОП – острый панкреатит
РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ФИ – фагоцитарный индекс
ФЧ – фагоцитарное число
ХЛ – люминолзависимая хемилюминесценция цельной крови
ХЛИ – индуцированная хемилюминесценция цельной крови
ХЛС – спонтанная хемилюминесценция цельной крови
ЧСС – частота сердечных сокращений
CARS – синдром компенсаторного противовоспалительного ответа
CD16 – NK-клетки (натуральные киллеры)
CD22 – зрелые В-лимфоциты
CD3 – маркер Т-лимфоцитов
CD4 – маркер Т-лимфоцитов-хелперов
CD8 (ЦТТЛ) – маркер специфических цитотоксических Т-лимфоцитов
Ig – иммуноглобулин
IL – интерлейкин
SIRS – синдром системного воспалительного ответа
TNF – фактор некроза опухолей

# 1. ВВЕДЕНИЕ

В основе острого панкреатита (ОП) лежит первичный некроз поджелудочной железы с последующей воспалительной реакцией. Современная теория патогенеза ОП предполагает фазовое течение заболевания с последовательным развитием 4 фаз:

- ферментативной (первые 3-5 суток от начала ОП);
- реактивной (на второй неделе заболевания);
- фазы секвестрации (3-6 неделя), протекающей либо асептически, либо в условиях гнойно-гнилостной инфекции;
- фазы исходов – полное выздоровление (рассасывание), хронизация, кистообразование (результат асептической секвестрации некроза), сепсис (генерализация инфекции).

При этом подавляющее большинство летальных исходов от ОП приходится либо на первую неделю заболевания («ранняя смерть» от шока и полиорганной недостаточности), либо на 4-5 неделю («поздняя смерть» от гнойных осложнений и сепсиса). Общая летальность от ОП колеблется в пределах 3-6% и во многом определяется долей тяжелых деструктивных форм заболевания, т.е. панкреонекроза (ПН), достигающей 12-15%. Летальность при ПН выражается двузначным числом (20-25%), причем, в зависимости от мощности стационаров и принятой лечебной тактики, соотношение между «ранней» и «поздней» летальностью существенно варьирует. По нашим данным, в последние годы происходит сдвиг структуры летальности в сторону превалирования «поздней» летальности (70%) над «ранней» (30%): эффективное купирование ферментативной интоксикации при тяжелых ПН позволяет пациентам доживать до стадии гнойных осложнений (ГО), при которых около 40-50% больных умирает. Таким образом, пути улучшения результатов лечения ОП включают решение таких проблем, как:

- ранняя диагностика и прогнозирование ПН;
- совершенствование методов детоксикации организма, особенно при позднем поступлении пациентов с тяжелым панкреонекрозом;
- профилактика ГО и сепсиса, которые служат сегодня наиболее частыми непосредственными причинами летальных исходов от ОП.

Иммунологические исследования при ОП выявляют характерный комплекс патологических изменений в иммунной системе, отличающийся от таковых при других острых заболеваниях. Иммунологический мониторинг позволяет предсказать течение ОП и прогнозировать развитие осложнений. Наконец, лечебные действия, направленные на купирование расстройств иммунной реактивности, способны эффективно предупреждать развитие жизнеопасных ситуаций при ОП и улучшать результаты лечения больных.

# 2. ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМ ПАНКРЕАТОГЕННОЙ ИММУНОПАТИИ

Выраженность и характер иммунных нарушений определяется тяжестью ОП (т.е. объемом ПН), фазой заболевания, его этиологией (фоном), а также характеристиками лечебного комплекса (ятрогении). Сложные и разнообразные причины патологических изменений в иммунной системе можно условно подразделить на несколько групп.

- **Токсические воздействия**.

Согласно ферментативной теории патогенеза ОП представляет собой лавинообразно прогрессирующий процесс интрапанкреатической активации агрессивных ферментов (протеаз и липаз), заканчивающийся формированием ПН той или иной протяженности. С первых часов заболевания в крови появляются активные панкреатические ферменты, компоненты калликреин-кининовой системы и провоспалительные цитокины, что ведет как к прямому органному повреждению («трипсиновая почка», респираторный дистресс-синдром, токсический гепатит и т.п.), так и к системным расстройствам гемодинамики, сосудистой проницаемости и микроциркуляции. После формирования некроза в организме появляется массивное антигенное депо, и избыток антигенов некротизированных тканей блокирует нормальный иммунный ответ. Таким образом, иммунодефицит при тяжелом панкреатите развивается **чрезвычайно рано**, при формировании панкреонекроза уже на 2-3-и сутки заболевания, и связан с антигенобусловленной анергией клеточных клонов как одним из механизмов формирования аутотолерантности.

Если больной ОП с частично блокированной иммунной системой переживает ферментативную агрессию, то наступает реакция тканей на очаги некроза. Она сопровождается усилением миграции нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов в очаг воспаления, что выражается в появлении **перипанкреатического инфильтрата,** клеточные элементы которого представлены либо лимфогистиоцитами, микро- и макрофагами (при асептическом течении инфильтрата), либо нейтрофильными лейкоцитами (при его нагноении).

При тяжелых ПН деструктивный процесс не ограничивается непосредственно поджелудочной железой, но распространяется на брюшину, забрюшинную клетчатку и прилежащие органы. Основным экстрапанкреатическим компонентом ПН является **парапанкреатит** – вначале ферментативный (стеатонекрозы и геморрагическое пропитывание клетчатки), а затем – гнойный (некротическая забрюшинная флегмона или абсцесс с секвестрами, infected necrosis иностранных авторов). Обширные забрюшинные поражения еще более истощают резервы иммунной сети, и вторичный иммунодефицит усугубляется. Резко нарушается синтез иммуноглобулинов, что обеспечивает развитие ГО и их генерализацию (сепсис).

Таким образом, развитие панкреатогенных ГО происходит не на фоне напряжения иммунного ответа, как это наблюдается при многих других острых воспалительных заболеваниях, а на фоне иммунодефицита – в результате истощения иммунного клеточного пула и токсогенных нарушений функций клеток, прежде всего дыхания и энергетики лимфоцитов. Клинически иммунодефицит выражается в вялости грануляций, кровоточивости ран и их медленном заживлении, патологии грануляционной ткани, быстром развитии интеркуррентной инфекции и т.п. Выраженный иммунодефицит при ГО делает организм беззащитным перед генерализацией бактериальной инфекции, а развитие сепсиса можно представить как **иммунный коллапс**.

- **Преморбидный фон**.

Современный панкреатит развивается на общем неблагоприятном фоне техногенного загрязнения среды, при котором угнетены иммунорепарационные процессы и затруднено лечение. Контингент больных ОП на 34% состоит из хронических алкоголиков, владеющих больной печенью, которая не обеспечивает полноценной детоксикации, синтеза протеинов и опсонинов даже при незначительной антигенной нагрузке: известно, что алкоголики часто умирают от гриппа, пневмонии и других среднетяжелых заболеваний. Вторая треть (37%) больных ОП страдает желчнокаменной болезнью (билиопанкреатит), при которой метаболические и иммунологические нарушения также являются правилом. Около 5% пациентов ОП являются пострадавшими, у которых повреждена поджелудочная железа (травматический и послеоперационный панкреатит): механическая и операционная травмы как источники иммунодефицита также хорошо известны. Примерно у 2% ОП развивается после сочетанных механических повреждений черепа, груди и конечностей даже при отсутствии травмы поджелудочной железы (постшоковый панкреатит), 1% ОП приходится на контингент тяжелообожженных. Хорошо известны наблюдения неблагоприятного течения ОП у лиц с ранее удаленной селезенкой, у хронических больных, постоянно принимающих антибиотики, цитостатики и глюкокортикоиды, у лиц, страдающих врожденными или приобретенными иммунопатиями, болезнями иммунных комплексов и т.д. Сегодня мы видим протекание ОП на нормальном иммунном фоне у меньшинства пациентов (10-20%, не более).

- **Эфферентный синдром**.

Под этим термином подразумевается комплекс потерь жизненно важных биологических сред, жидкостей и тканей, закономерно развивающийся при ОП.

С первых часов развития ОП сопровождается микрогемореологическими нарушениями, главным из которых является резкое повышение сосудистой проницаемости; при этом экссудация в ткани и серозные полости является правилом, а плазмопотеря, сгущение крови и эксикоз – закономерностью. Панкреатогенные экссудаты содержат много белка в результате перераспре-

деления сывороточных белков и иммуноглобулинов, а также местной продукции воспалительных белков.

В фазе ГО потери белка усугубляются при обширных нагноениях, а также при собственных осложнениях гнойной фазы (аррозивные и желудочно-кишечные кровотечения, свищи желудочно-кишечного тракта, панкреатические фистулы и др.). Параллельно при развитии вышеописанных осложнений происходят большие потери воды, электролитов, энергетических субстратов, витаминов, гормонов и других биологически активных веществ, без которых адекватное функционирование иммунной системы невозможно.

Репарация иммунного ответа на молекулярно-биохимическом уровне затруднена еще и вследствие адаптивного катаболического синдрома, закономерно развивающегося при всяком тяжелом, истощающем заболевании.

- **Ятрогении.**

Многие компоненты обширного и травматичного лечебного комплекса, применяемого при тяжелом ОП, находятся в вынужденном противоречии друг с другом. Это означает, что сегодня мы при лечении больного ПН не можем решать одни частные проблемы, не жертвуя решением других.

Практически интересы иммунной системы ущемляются при ОП в таких «узких местах», как:

1. антисекреторная терапия;
2. эфферентные методы детоксикации;
3. антибактериальная терапия;
4. хирургическое вмешательство.

*1. Антисекреторная терапия.*

Простейший и наиболее распространенный вариант антисекреторной терапии, способствующий достижению функционального покоя больной железы, выражается формулой «холод, голод и покой». Голодная диета при ОП назначается вынужденно, но срок ее не должен превышать 3 дней при нетяжелых формах заболевания и 5 – при тяжелых. Часто практикующаяся во многих стационарах длительная голодная диета, исключая поступление в организм белков и энергетических субстратов, крайне неблагоприятно сказывается на последующем течении заболевания, особенно при развитии ГО. Даже хорошо сбалансированное полное парентеральное питание при остром деструктивном панкреатите (ОДП) не имеет преимуществ перед рано начатым энтеральным (A.Windsor, 1998). Сепсис, раневое истощение и «иммунный коллапс» чаще наблюдаются именно у длительно голодавших пациентов.

К этой группе неблагоприятных воздействий на иммунитет принадлежит и применение у больных ОП *5-фторурацила и фторафура* в качестве антисекреторных средств, особенно на неблагоприятном фоне (травма, операция и т.п.).

*2. Эфферентная терапия.*

В ферментативной стадии тяжелого ОП не обойтись без таких эффективных методов детоксикации, так гемо- и лимфосорбция и особенно плазмаферез. Эти методики способны обрывать деструктивный процесс в поджелудочной железе до его полного формирования, а в более поздние сроки – активно элиминировать токсины и предупреждать синдромы шока и полиорганной недостаточности. Но платой за детоксикацию являются потери белков, электролитов и гормонов, максимально выраженные при наиболее эффективной методике лечебного плазмафереза. Потери белка при лимфодренаже без сорбции и возврата лимфы носят катастрофический характер и практически не купируются.

*3. Антибактериальная терапия.*

Антибиотики являются необходимым компонентом лечебного комплекса при ОП, особенно в реактивной фазе (профилактика ГО) и тем более при уже развившихся гнойных осложнениях и сепсисе. К сожалению, наиболее панкреотропный антибиотик левомицетин обладает выраженным иммунодепрессивным эффектом, и поэтому его применение при ОП нежелательно. Для профилактики ГО лучше применять перфлоксацин (абактал), а при уже развившихся осложнениях – цефалоспорины 3-4 поколений.

*4. Хирургическое вмешательство.*

Операционная травма и наркоз также обладают иммуносупрессивным действием и при ОП рассматриваются как вынужденные методы лечения. Особенно неблагоприятно воздействуют на иммунную систему повторные хирургические операции в гнойной фазе при сочетании синдромов гнойной интоксикации и острой кровопотери.

# 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Главной мишенью поражения иммунной системы при ОП служат Т-лимфоциты, а основным патологическим эффектом – медиаторный шок с последующим вторичным иммунодефицитом различной выраженности, вплоть до анергии Т-лимфоцитов. Нередко это сочетается с неполноценностью процессов фагоцитоза, снижением бактерицидных свойств крови и нарушением синтеза иммуноглобулинов. Как правило, при ОП имеют место такие параиммунные патологические синдромы, как анемия, коагулопатия потребления, комплекс расстройств микроциркуляции и микрогемореологических нарушений. Молекулярно-биохимическая основа панкреатогенной

иммунопатии лежит в расстройствах клеточных энергетических процессов, прежде всего митохондриальной дыхательной цепи и в мембране клетки (гипоксия и активация свободнорадикального окисления).

## 4. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОРМАЛЬНОЙ ИММУНОГРАММЫ

Кроме стандартного подсчета эритроцитов, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, иммунограмма включает следующие основные показатели.

- Абсолютное число лимфоцитов (норма – 1,7-2,0•$10^9$/л);
- ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации (норма – 0,75-1,0 относ. ед);
- CD3, или зрелые Т-лимфоциты (норма – 0,7-1,6•$10^9$/л);
- CD4, или Т-хелперы (норма – 0,44 – 1,1•$10^9$/л);
- CD8 (ЦТТЛ) – цитотоксические Т-лимфоциты (норма – 0,28 – 0,71•$10^9$/л).
- CD16 – NK-клетки (натуральные киллеры). Норма – 0,11-0,45•$10^9$/л);
- CD22 – зрелые В-лимфоциты (норма – 0,12-0,45•$10^9$/л);
- ФИ – фагоцитарный индекс – количество клеток, поглотивших объекты фагоцитоза (норма – 61-64%);
- ФЧ – фагоцитарное число – количество захваченных частиц в клетке-фагоците (норма – 6-7 относ. ед.);
- КД – коэффициент деградации: количественное выражение полноценности фагоцитарного эффекта (норма – 0,8 -1 относ. ед.);
- ЛКТ (лизосомально-катионный тест) – относительное содержание в крови нейтрофильных гранулоцитов, содержащих лизосомальные катионные белки (дефенсины), (норма 2,5 – 3%);
- ХЛ (люминолзависимая хемилюминесценция цельной крови, ХЛС-спонтанная, ХЛИ – индуцированная, например, бактериальным липополисахаридом или зимозаном). Соответствует напряженности кислород-зависимой бактерицидности крови и связана с уровнем процессов перекисного окисления в фагоцитах крови. Определяется активностью комплекса перекись водорода – миелопероксидаза – галогены – «клеточного оружия» нейтрофилов, также – моноцитов крови. Нормы (суммарные): ХЛС – 6,2-7,2 мВ , ХЛИ – 7,4-8,3 мВ.
- Концентрация иммуноглобулинов A, G, M в сыворотке крови. Норма IgA – 1,5-3,5г/л, , IgG – 9-15г/л, IgM – 0,7-2,1г/л
- РТМЛ (реакция торможения миграции лейкоцитов): интегральный показатель напряженности клеточного иммунного ответа. Нормальные значения спонтанной миграции лейкоцитов – 55-59 ед., индекса индуцированного митогеном (ФГА) торможения миграции – 48-52%.

# 5. ПЕРВИЧНАЯ ИММУНОГРАММА ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ: ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ

Иммунологическое исследование крови, проведенное у 40 пациентов с различными формами ОП, позволило выявить следующие изменения в трех клинических группах, которые целесообразно выделять в ранние сроки заболевания.

**1. Нетяжелый панкреатит** (отечная и мелкоочаговонекротическая формы, нулевая летальность). Признаки сгущения крови с увеличением концентрации гемоглобина до 140г/л и ложным эритроцитозом до $5 \cdot 10^{12}$/л выявляются только у половины больных, транзиторный лейкоцитоз до $14 \cdot 10^9$/л – у 70-80%. Наблюдается небольшое снижение абсолютного числа лимфоцитов в крови (до $1,2 \cdot 10^9$/л). Пулы клеток с маркерами CD3, CD4, CD8, CD16 и CD22 не представляют достоверных различий с нормой. Слабо увеличен ЛИИ (до 4-4,5 относ. Ед.). Остальные показатели иммунограммы в пределах нормальных значений.

2. **Среднетяжелый** (очагово-некротический) панкреатит с благоприятным течением, которого удалось добиться ранней панкреотропной и детоксикационной терапией. Группа характеризуется низкой (до 7%) летальностью от осложнений, не связанных с нагноением; асептическим течением фазы секвестрации некротических очагов, низкой хирургической активностью. У всех пациентов данной группы отмечаются признаки сгущения крови и лейкоцитоз (у 60% – выше $14 \cdot 10^9$/л, у 40% – ниже). Достоверные различия с нормой и с характеристиками первой группы наблюдаются для следующих показателей:

- абсолютное число лимфоцитов снижено до $0,7\text{-}0,8 \cdot 10^9$/л;
- количество $CD3^+$-клеток снижено до $0,20\text{-}0,15 \cdot 10^9$/л;
- количество $CD4^+$ снижено до $0,15\text{-}0,10 \cdot 10^9$/л;
- ХЛИ умеренно снижена (до 7 – 7,5 мВ).

Отмечаются недостоверные по сравнению с группой 1, но достоверные по отношению к норме различия в показателях:

- содержание ЦТТЛ снижено до $0,15 \cdot 10^9$/л;
- количество В-лимфоцитов ($CD22^+$) снижено до $0,10\text{-}0,15 \cdot 10^9$/л.

Значения таких показателей, как ФИ, ФЧ, КД, IgA,G,M – не изменены. Значения РТМЛ, как правило, увеличены.

3. **Тяжелый** (крупноочаговый, субтотальный) панкреонекроз с неблагоприятным течением, вызванным: а) поздним поступлением в стационар; б) диагностическими ошибками; в) запоздалой или неполноценной терапией. Все больные оперированы, 70% из них – повторно. У всех пациентов этой группы развились гнойные осложнения и сепсис, 50% умерли.

Иммунограммы в этой группе характеризуются следующими изменениями.

А) существенные различия с нормой и со значениями показателей 1-ой и 2-ой групп имеют:

- абсолютное число лимфоцитов резко снижено (до 0,4-0,5•$10^9$/л);
- экспрессия CD3 значительно снижена (до 0,1•$10^9$/л клеток);
- содержание $CD4^+$ клеток снижено (до 0,10-0,12•$10^9$/л);
- ХЛИ снижена до 5-6 мВ.

Б) достоверные различия только с показателями нормы и у больных 1-ой группы:

- $CD8^+$ (снижение до 0,08-0,10•$10^9$/л);
- В-лимфоциты – снижение до 0,08-0,10•$10^9$/л;
- натуральные киллеры – снижение до 0,09-0,10•$10^9$/л;
- ХЛ крови спонтанная снижена до 4-5 мВ;
- IgA – снижение концентрации в сыворотке крови до 1,0-1,5 г/л, IgM – до 0,5-1,0 г/л;
- снижена эффективность внутриклеточной деградации фагоцитированных частиц (КД около 1,2).

Таким образом, с помощью анализа показателей первичной иммунограммы, произведенной в первые 2 суток от начала заболевания ОП, возможно не только диагностировать тяжесть панкреатита, но и прогнозировать течение заболевания (потребность в интенсивной терапии, вероятность гнойных осложнений, необходимость хирургического лечения и, косвенно, исход). **При этом к наиболее прогностически значимым показателям относятся абсолютное число лимфоцитов, число зрелых лимфоцитов (CD3) и $CD4^+$ клеток, низкий (стремящийся к нулю) ЛКТ, а также уровень индуцированной хемилюминесценции крови (ХЛИ)**. Ранняя депрессия Т-звена иммунитета, сопровождающаяся блокадой кислородозависимой бактерицидности крови (снижение ХЛС) служит **плохим прогностическим признаком** при остром панкреатите. Показатели фагоцитоза и гуморального иммунитета обладают диагностическим, но не прогностическим значением. РТМЛ как интегральный показатель функции иммунной системы подвержен резким индивидуальным колебаниям и без повторного, динамического исследования не может иметь большой прогностической ценности в ранние сроки ОП.

## 6. ДИНАМИКА ИММУНОГРАММЫ В ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

При использовании в ферментативной фазе ОП эфферентной терапии, главным образом, плазмафереза (признанный и наиболее эффективный метод раннего лечения ОП) повторная иммунограмма в конце первой недели заболевания демонстрирует снижение концентрации иммуноглобулинов

(особенно IgA) в сыворотке крови и уменьшение числа $CD3^+$ клеток и NK. На второй неделе заболевания происходит восстановление измененных показателей иммунитета в группе 1 (нетяжелый панкреатит). В группе 2 (среднетяжелый ОП) наблюдается увеличение концентрации иммуноглобулинов, улучшение показателей фагоцитоза и усиление спонтанной миграции лейкоцитов; абсолютное число лимфоцитов увеличивается незначительно. Наблюдается лейкоцитоз без выраженного левого сдвига, отсутствие анемии, небольшое (до 5%) увеличение ЛИИ, усиление спонтанной и индуцированной ХЛ крови. Восстановление ЛКТ и субпопуляционного состава мононуклеаров крови не происходит.

При тяжелом панкреатите на второй неделе заболевания происходит дальнейшее прогрессирование патологических изменений в иммунной системе. Нарастает лейкоцитоз, появляется и(или) прогрессирует гиперкоагуляционный синдром. При этом может повышаться ФИ и показатель спонтанной миграции лейкоцитов; РТМЛ обычно снижается, значения ХЛС и ХЛИ изменяются мало.

На 3-4 неделях заболевания наступает выздоровление от ОП в группах 1 и 2. Соответственно этому динамика иммунограмм свидетельствует о восстановлении иммунной реактивности больных. Долго сохраняются повышенными фагоцитарная активность (ФИ, ФЧ, КД) и концентрации иммуноглобулинов, особенно IgG.

При тяжелом панкреатите в эти сроки наступают **гнойные осложнения**, и больных, как правило, оперируют. При этом возможны 2 типа изменений иммунограммы:

**а) реактивный тип (60-70% пациентов)**: увеличение концентрации иммуноглобулинов при мало измененном числе В-лимфоциов в крови, высокие значения ХЛС и ХЛИ и незначительно сниженные показатели КД, ФИ и ФЧ. РТМЛ и спонтанная миграция лейкоцитов высокие, ЛКТ с тенденцией к восстановлению. Такой ответ в англоязычной литературе трактуется как SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrom) и свидетельствует о повышении содержания в крови и других тканях медиаторов острой фазы воспаления (ИЛ-1β, ФНОα, интерферона-γ, лейкотриенов и др.) и активированных, преимущественно, эффекторных, клеток иммунной системы в ответ на появление в организме очага деструкции тканей или бактериальных антигенов. SIRS (нормо- или гиперергический) позволяет надеяться на выздоровление после своевременной и полноценной хирургической санации деструктивных очагов в поджелудочной железе и забрюшинной клетчатке. После этого наблюдается очень медленное (в течение 2-3 месяцев) восстановление нормального иммунного ответа; требуется длительная «мягкая» иммунокоррекция и гиперэнергетическая терапия. Восстановительный период может сопровождаться выпадением волос, ухудшением зрения, астеническим синдромом, коагулопатией, аллергическими реакциями.

**б) ареактивный тип (30-40% пациентов)**: прогрессирование снижения числа клеток, экспрессирующих молекулы CD3, CD4, CD8 и CD16, при низких концентрациях иммуноглобулинов, нулевом ЛКТ, снижении или отсутствии повышения ХЛИ при любом значении ХЛС, нормо- или лейкоцитопении, анергии и апоптозе иммуноцитов (Compensatory Antiinflammatory Response Syndrom, или CARS). Без интенсивной иммунокоррекции прогноз неблагоприятный; от хирургического лечения эффект сомнительный, переносимость операции плохая, регенерация в ранах отсутствует. Наблюдается прогрессирующая дистрофия, расстройства психики. Симптоматика развивающихся осложнений выявляется плохо или отсутствует, общие симптомы (коллапс) преобладают над местными. Если пациента не убивает кровотечение или перитонит, то развитие сепсиса при данных условиях является правилом. Летальность очень высока (более 70%). Этот тип реагирования наблюдается в старческом возрасте, у страдающих алкоголизмом, при травматическом и постшоковом панкреатитах, а также после массивных повторных аррозивных кровотечений или развитии высоких (желудочных и дуоденальных) фистул, сопровождающихся большими потерями пищеварительных соков и глубокими расстройствами метаболизма.

Таким образом, **на развитие гнойных осложнений** ОП указывают следующие показатели иммунограммы:

- нарастание лейкоцитоза, левого сдвига, ЛИИ, анемии и гиперкоагуляционного синдрома;
- высокая спонтанная миграция лейкоцитов в сочетании с низким показателем РТМЛ;
- прогрессирование процессов свободно-радикального окисления (увеличение ХЛС);
- увеличение ФИ при уменьшении ФЧ и КД.

*Следует учитывать, что комплекс вышеописанных изменений (тип SIRS)* отмечается у большинства (60-70%), но далеко не у всех пациентов. У части из них (30-40%) нагноение развивается при явлениях анергии (тип CARS). Анергический тип иммунного ответа является неблагоприятным и требует назначения мощной иммунотропной терапии, без которой хирургические вмешательства эффекта не приносят.

## 7. ИММУНОТРОПНАЯ ПОДДЕРЖКА НА РАННЕЙ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В ранней (ферментативной) фазе ОП крайне необходима быстрая и точная диагностика тяжести и прогнозирование дальнейшего течения заболевания с выделением хотя бы нетяжелого и тяжелого панкреатита. Это осуществляется с помощью одной из имеющихся прогностических схем (Ranson, Imrie,

APACHE, Краснорогова и т.п.), а также ранней иммунограммы, прогностическая значимость которой была описана выше. Практически на тяжелый ОП указывает следующая симптоматика:

- тахи- или брадикардия (ЧСС>110 или <70/мин.);
- кожные симптомы (гиперемия лица, пятна на брюшной стенке, цианоз);
- геморрагический перитонеальный эксудат;
- олигоанурия;
- признаки сгущения крови: Hb>140г/л, эритроцитоз>4,8•$10^{12}$/л, СОЭ <10мм/час;
- лейкоцитоз >14•$10^{9}$/л, сахар крови >7 ммоль/л, билирубин >30 млмоль/л в первые сутки заболевания;
- гемолиз или фибринолиз сыворотки крови.

К основным компонентам ранней интенсивной терапии **нетяжелого панкреатита** относятся форсированный диурез и введение панкреотропных медикаментозных средств. Голодная диета назначается на срок не более 3 суток. При ОП, связанных с желудочной или панкреатической гиперсекрецией (алиментарный, алкогольный, гастрогенный панкреатиты) препаратом выбора служит **сандостатин** (октреотид); при билиарных ОП – рибонуклеаза и (или) антиферменты типа контрикала (гордокс). Длительность панкреотропной терапии при нетяжелом панкреатите невелика: 1-3 сут. Назначение антибиотиков не обязательно. Слабое эфферентное действие методики форсированного диуреза исключает ятрогенное усугубление иммунодефицита, который при нетяжелом ОП не выражен и не имеет практического значения у пациентов с неизмененным иммунным «фоном». Иммунокоррекция требуется больным с ОП травматического происхождения, постшоковым и послеоперационным панкреатитом. В ферментативной фазе ОП иммунокорригирующая терапия складывается из двух основных компонентов:

1. энтеральное питание (естественное или искусственное), подключаемое с 3-их суток заболевания;

2. трансфузии свежезамороженной плазмы.

У пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном следует избегать назначения цитостатиков типа фторурацила, кортикостероидных гормонов, левомицетина.

Если диагностирован **тяжелый панкреатит**, то оптимальным лечебным эффектом обладает комплекс «обрывающей» интенсивной терапии по схеме:

- лапароскопическое дренирование брюшной полости и (или) перитонеальная перфузия антиферментов;
- интрааортальная терапия (гепарин, антиоксиданты, антиферменты, антисекреторные и реологически активные средства);
- сандостатин в течение 3 сут.;

- серия ежедневных сеансов лечебного плазмафереза (2-4);
- поддерживающая полифункциональная терапия.

Иммунотропная поддержка необходима всем пациентам тяжелым ОП. Она состоит из следующих компонентов:

1. энтеральное питание с 3-5 суток заболевания;
2. плазмотрансфузии;
3. однократное внутривенное вливание 250000-500000ЕД **ронколейкина** (рекомбинантного человеческого интерлейкина-2), что устраняет раннюю блокаду иммунной системы, характерную именно для тяжелого ОП.

## 8. ИММУНОТРОПНАЯ ПОДДЕРЖКА В РЕАКТИВНОЙ ФАЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Развивающаяся на второй неделе ОП реактивная фаза заболевания знаменуется появлением перипанкреатического инфильтрата, исходы которого могут быть следующими: а) рассасывание (40%) – наиболее благоприятный вариант; б) образование постнекротических кист (35%) – желательный вариант при тяжелых панкреонекрозах и нежелательный – при очаговых; в) развитие гнойных осложнений (25%) – гнойного оментобурсита, гнойно-некротического парапанкреатита, отдаленных от железы гнойников и сепсиса – неблагоприятый вариант. В реактивной фазе задача клинициста – обеспечить неосложненное рассасывание мелких очагов некроза при среднетяжелом панкреатите, и добиться асептического течения патологического процесса при тяжелом панкреонекрозе. **Лечение больных в реактивной фазе ОП – строго консервативное.** Исключениями являются нечасто развивающиеся в этой фазе (у 2-4% пациентов) осложнения хирургического профиля: острая кишечная непроходимость на почве воспалительных инфильтратов; острый деструктивный холецистит как компонент холецистопанкреатита; массивное гастродуоденальное кровотечение из острых язв и т.п. Рекомендуемая иммунотропная поддержка на 2-ой неделе заболевания включает:

1. ронколейкин (2 вливания по 500000ЕД);
2. тактивин в дозе 1мл 0,01% р-ра подкожно, через день, 3 инъекции. Препарат представляет собой полипептид, полученный из тимуса телят, способствует восстановлению числа Т-лимфоцитов и продукции ими IL-2, NK-клеток, ограничивает оксидантную активность лейкоцитов крови;
3. олифен в/в или per os (до 1 г/сутки в течение 2 недель): антиоксидант, антигипоксант и адаптоген; иммунотропный эффект обеспечивается нормализацией клеточного дыхания иммуноцитов.

Исследования нашей клиники показали, что при сочетании описанного иммунотропного комплекса с парентеральным введением антибиотиков

(абактал или цефтриаксон в течение 5-10 суток) частота гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита приближается к нулю, а в группе пациентов с тяжелым панкреонекрозом – достигает минимальных значений (10-15%).

## 9. ИММУНОТЕРАПИЯ ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Главным и основным иммунокорригирующим эффектом обладает **своевременная и полноценная хирургическая санация деструктивных очагов.** После правильно проведенного оперативного вмешательства, как правило, происходит нормализация показателей фагоцитоза и других компонентов иммунограммы.

Однако, медикаментозная иммунотерапия в фазе гнойных осложнений все же необходима.

Во-первых, даже при нормэргической реакции (тип SIRS) хирургическая санация забрюшинного нагноения эффективна у 70-80% пациентов, тогда как у остальных нагноительный процесс прогрессирует и генерализуется.

Во-вторых, в фазе гнойных осложнений более чем у половины пациентов отмечается процесс вторичного прогрессирования патологического процесса в забрюшинной клетчатке по типу гнойных затеков в ранее не пораженные области, что вынуждает расчленять процесс хирургической санации на несколько этапов. Вынужденная многоэтапная санация служит предпосылкой сепсиса.

В третьих, общей закономерностью при ОП служит трансформация иммунного ответа по направлению от SIRS к CARS. Нередко «классический» иммунный ответ, имевшийся в начале нагноения, по мере его прогрессирования становится анергическим, и дальнейшие санации без адекватной терапии успеха не приносят.

Наконец, при наличии CARS или его компонентов (наличие гноя без высокой лихорадки и при отсутствии увеличения числа лейкоцитов в крови) оперирование без иммуноактивной терапии приводит к септическому шоку и к смерти пациентов.

В стадии гнойных осложнений необходима коррекция как Т-, так и В-звеньев иммунного ответа. Принципы и варианты иммунотерапии следующие.

1. При реагировании по типу SIRS показано минимум 1 в/в вливание **ронколейкина** в дозе 500000ЕД, которое производится на следующие сутки после первичной операции по поводу ГО.

2. При трансформации SIRS в CARS или при сочетании признаков обоих синдромов (синдром MARS) число вливаний ронколейкина увеличивается до 2-4, причем инфузия препарата должна предшествовать этапной

хирургической санации. После инфузий ронколейкина следует назначить **Тактивин** подкожно в дозе 1мл 0,01% р-ра N5.

3. *Если одномоментная хирургическая санация не удалась, и хирургическое* вмешательство вынужденно расчленяется на много этапов, то вливания ронколейкина сочетаются с введением **олифена,** нормализующего процессы пероксидации, антиоксидантную защиту и процесс клеточного дыхания иммуноцитов, и антисептика гипохлорита натрия (0,07% ратвор 400-800 мл/сут).

4. Введение комплекса «гипохлорит-олифен» производится под контролем **хемилюминесценции** (минимум – цельной крови, оптимум – плазмы крови и клеточных популяций). При этом необходимы минимум 2 исследования крови (в начале и в ходе терапии). Следует определять не только «пиковые», но и суммарные значения ХЛ (как спонтанной, так и индуцированной).

5. При высоких показателях ХЛ, значительно превышающих норму, необходимы высокие дозы (до 2г/сутки) олифена per os или через энтеральный зонд (в виде бальзама). В этой ситуации гипохлорит натрия используется в виде 0,07-0,1% раствора для промывания ран и гнойных полостей и внутривенно не вводится.

6. При низких показателях ХЛ, особенно индуцированной, доза олифена снижается до 0,5-1г/сутки и сочетается с ежедневными внутривенными вливаниями 0,07-0,1% раствора гипохлорита натрия в дозе минимум 400 мл. Введение гипохлорита более 2 суток требует трансфузии плазмы или альбумина. Длительность лечения гипохлоритом достигает 5 суток, олифеном – 2-3 недели.

7. При сепсисе иммунотропная терапия является основной и включает:

- препараты иммуноглобулина нормального человеческого (в/в по 50-100 мл ежедневно в течение 3 суток)
- экстракорпоральную гемосорбцию на ксеноселезенке (1-3 сеанса);
- ронколейкин 3-5 вливаний по 500000-1000000 МЕ с последующим переходом на подкожные инъекции тактивина;
- олифен в/в и per os;
- гипохлорит натрия 500-1000 мл/сутки при низких показателях ХЛ; (применение олифена и гипохлорита натрия с учетом поглотительной и бактерицидной активности фагоцитов крови);
- ГБО – 10 сеансов.

8. В фазе очищения гнойников и репарации обширных гнойных ран рекомендуется следующий лечебный комплекс:

- энтеральное гиперэнергетическое питание;
- ретаболил – по 1 мл в/м через 2-3 суток N 5-10;
- мумие по 0,2-0,6 г/сутки в течение месяца;
- натуральные адаптогены – женьшень и элеутерококк;
- олифен per os 1-2 г/сутки – 2 недели.

Подключение к лечебному комплексу при ОП иммунотропной терапии способствует обрыву панкреонекроза в ранней фазе, асептическому течению перипанкреатических инфильтратов, а также снижает частоту развития гнойных осложнений – основного «поставщика» летальности от ОП. При уже развившихся осложнениях иммунотерапия неэффективна без хирургической санации забрюшинных гнойников, но оптимизирует течение послеоперационного периода.

Таким образом, при ОДП происходит закономерное развитие иммунодефицита преимущественно в регуляторном звене иммунной системы. С первых суток развития тяжелого ОДП наблюдается резкое достоверное снижение абсолютного числа лимфоцитов, а также субпопуляций CD3, CD4, CD8. В дальнейшем проявления иммунодефицита усугубляются и имеют патогенетическое значение для развития ГО, частота которых напрямую связана с выраженностью нарушений в иммунной системе. ГО и сепсис при ОДП в 70% протекают на фоне анергии (CARS-синдром), что с одной стороны затрудняет их своевременную диагностику (отсутствие параллелизма между местным и общим компонентами воспалительной реакции), а с другой стороны резко затрудняет хирургическую санацию (высокая частота эндотоксинового шока). Поэтому, полноценное лечение ОДП немыслимо без коррекции иммунодефицита, а именно: 1) иммуноориентированной терапии; 2) нутритивной поддержки; 3) энергетического обеспечения иммунных реакций (купирование синдрома «окислительного стресса»).

Подключение иммунотерапии позволяет снизить частоту ГО с 25% до 20% (в подгруппе тяжелых больных с 73% до 35%) и связанную с ними летальность с 25% до 17,6%.