



Б.С. Запороженко,
В.Г. Шевченко

Одесский Национальный
медицинский университет

Центр хирургии печени и
поджелудочной железы

© Коллектив авторов

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ПСЕВДОКИСТАМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Резюме. Проведение традиционных дренирующих операций по поводу псевдокист поджелудочной железы сопровождалось на седьмые послеоперационные сутки повышением уровня иммуноглобулина типа G, содержания циркулирующих иммунных комплексов и провоспалительных цитокинов — ФНО- α и ИЛ-1- β . Кроме того, отмечается возрастание уровня CD₄ и снижение CD₁₆ лимфоцитов, а также уменьшение функциональной активности нейтрофилов. Указанные нарушения были менее выражены у пациентов с эндо-лапароскопическими вмешательствами и отсутствовали при их проведении в сочетании с применением пентоксифиллина.

Ключевые слова: иммунологическая реактивность, провоспалительные цитокины, псевдокисты поджелудочной железы, эндо-лапароскопическая хирургия.

Вступление

В основе лечения псевдокист (ПК) поджелудочной железы (ПЖ) находятся хирургические технологии, позволяющие получить полный эффект закрытия полости кисты при ее дренировании, или осуществить ее резекцию [1, 4]. Однако подобные вмешательства осуществляются на фоне измененной иммунологической реактивности пациентов, развития аутоиммунных процессов в ткани ПЖ, что сопряжено с высоким риском формирования осложнений в послеоперационном периоде, в том числе развития септических процессов [1, 3, 6]. До последнего времени не проводилось исследований динамики восстановления клеточных и гуморальных факторов иммунитета у пациентов с ПК в условиях применения традиционных, а также эндолапароскопических резекций ПК.

Поэтому целью настоящей работы было сравнительное исследование состояния клеточной и гуморальной иммунной активности пациентов с ПК ПЖ до и на седьмые сутки с момента осуществления вмешательств по поводу резекции ПК. Дополнительной задачей работы было изучение особенностей иммунной реактивности в условиях применения пентоксифиллина (ПТФ), снижающего продукцию провоспалительных цитокинов [9].

Материал и методы исследования

Изучение показателей иммунологической реактивности проведено в трех группах наблюдения: традиционное лечение — резекции ПК ПЖ (21 пациент), эндолапароскопические вмешательства (20 пациентов) и эндолапароскопические вмешательства, выполнявшиеся в сочетании с комплексной фармакотерапией,

включавшей ПТФ (15 пациентов). Мужчин было 40 (71,4 %), женщин — 16 (28,6 %). Возраст пациентов в среднем составил 44,5 \pm 1,5 лет (с колебаниями от 25 до 68 года).

Клиническими проявлениями ПК были: устойчивый болевой синдром (51 пациент 91,1 %), потеря массы тела — до 20 кг за последние полгода (45 пациентов, 80,4 %), явления хронической дуоденальной непроходимости (19 пациентов, 33,9 %), диарея (21 пациент, 37,5 %).

Всем пациентам проводили дренирующие операции, и, при их выполнении путем формирования цистогастростом миниинвазивными методами, применялась разработанная нами методика, повышающая прочность формируемого соустья (патент Украины № 22915) [1]. ПТФ вводили в расчете 0,1 г в/в ежедневно на протяжении 5 суток [1].

Исследования показателей гемостаза проводили, забирая кровь из локтевой вены и используя комплекс общепринятых методик. Уровень IgG определяли методом радиальной иммунодиффузии [5]. Функциональную активность нейтрофилов оценивали по числу клеток, способных восстанавливать нитросиний тетразолий; определяли фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ) [5]. Фенотипирование лимфоцитов осуществляли с помощью прибора «FACScalibr» (Becton Dickinson, США) с использованием моноклональных антител фирмы «Biorprobe BV» (Голландия) в соответствии с инструкцией изготовителя [1]. Уровень фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- α) и интерлейкина-1-бета (ИЛ-1- β) определяли с помощью твердофазного иммуноферментного метода [1] с применением специфических антител («Biotrak» система, «Amersham Pharma-

cia Biotech», США). Точность измерения составила 4,0 пг/мл.

Все результаты исследований обрабатывали статистически с применением критерия ANOVA+ Newmann– Keuls.

Результаты исследования и их обсуждение

До начала лечения исследуемые параметры иммунологической реактивности характеризовались незначительными тенденциями к снижению уровня IgG (на 4,9 %), увеличением содержания ЦИК (на 3,4 %), уровня ФНО–альфа (на 13,1 %) и снижением содержания ИЛ–1 (на 11,1 %) (P>0,05) (табл. 1). Регистрировались также тенденции к уменьшению уровня CD₁₉ (на 13,8 %), CD₁₆ (на 10,3 %). Достоверно было снижено содержание CD₈ (на 21,4 %) (P<0,05) (табл. 1). Кроме того, отмечалось некоторое возрастание содержания CD₃ (на 9,7 %) и CD₄ – на 13,9 % (P>0,05) (табл. 1).

В условиях традиционного хирургического вмешательства отмечалось возрастание содержания IgG – в сравнении с исходным фоном и с показателем в группе контроля (соответственно на 14,7 % и на 9,1 %, P<0,05) (табл. 1). Тенденцию к повышению претерпевал в этот период и показатель ЦИК, который достоверно превосходил уровень контроля на 21,1 % (P<0,05). Также возрастал, в сравнении с показателем в группе контроля, и уровень ФНО–α (на 43,4 %, P<0,05). Этот показатель также был выше, отмеченного до начала лечения на 26,8 % (P<0,05) (табл.1). Отмечалось увеличение уровня ИЛ–1 в сравнении с группой контроля на 26,3 % (P>0,05) и в сравнении с показателем до начала лечения на 42,1 % (P<0,05) (табл. 1). При этом наблюдали незначительное увеличение уровня CD₁₉ CD₃, в сравнении с показателями в группе до начала лечения (на 26,7 % и на 5,4 %, P>0,05), а также достоверное увеличение содержания CD₄ (на 30,4 %, P<0,05). Также меньшим, чем в группе контро-

ля был показатель содержания CD₁₆ (на 27,4 %, P<0,05) (табл.1). Наблюдалось достоверное снижение показателей ФИ и ФЧ – в сравнении с контролем соответственно на 23,7 и на 30,0 % (P<0,05) (табл. 1).

После применения эндолапароскопического лечения у пациентов отмечалась тенденция к снижению уровня IgG (на 5,8 % в сравнении с контролем, P>0,05), снижение уровня ЦИК (на 8,1 %), некоторое уменьшение уровня провоспалительных цитокинов – ФНО–альфа (на 6,0 %) и ИЛ–1 (на 14,9 %) (P>0,05) (табл. 1). Сходные недостоверные тенденции были и при сравнении указанных показателей с таковыми, которые отмечались до начала лечения заболевания (табл.1). В то же время со стороны уровня отдельных типов лимфоцитов регистрировали некоторое увеличение содержания CD₁₉, в сравнении с исходным значением (до заболевания) – на 8,0 % (P>0,05), CD₄ – на 6,7 % на фоне одновременного незначительного снижения уровня CD₁₉ (на 9,0 %), а также выраженного уменьшения содержания CD₁₆ (на 15,4 %) (P<0,05). При этом уровень CD₄ был достоверно выше, чем отмеченный в группе контроля (на 21,6 %, P<0,05) (табл.1). Со стороны показателей функционального состояния нейтрофилов регистрировали тенденцию к увеличению ФИ и снижению ФЧ (соответственно на 7,3 % и на 15,8 %, P>0,05) (табл.1).

Исследование показателей иммунологической реактивности в подгруппе пациентов, которым в комплексном эндолапароскопическом лечении применяли ПТФ, показало, что на фоне сохранения отмеченных ранее тенденций со стороны как гуморальных, так и клеточных показателей, все исследуемые параметры не отличались от таковых в группе контроля (P>0,05) (табл.1).

Таким образом, представленные результаты показали, что в условиях применения традиционных хирургических методов дрениро-

Таблица 1

Показатели иммунологической реактивности у пациентов с различными методами лечения ПК ПЖ (M ± m)

№ п	Показатель	Контрольная группа (практически здоровые), (n=20)	До начала лечения, (n=27)	Традиционное лечение, (n=21)	Эндолапароскопическое лечение, (n=20)	Эндолапароскопическое лечение + ПТФ, (n=20)
1	IgG, (Г/л)	12,68±0,21	12,06±0,34	13,83±0,24	11,95±0,30	12,91±0,43
2	ЦИК, ед. опт. плот.	49,6±3,7	51,3±3,9	55,2±3,1	45,6±2,8	50,3±3,8
3	ФНО-альфа, пг/мл	26,7±3,1	30,2±2,9	38,3±3,3	25,1±3,0@	25,8±3,2@
4	ИЛ-1-бета, пг/мл	26,2±2,5	23,3±2,5	33,1±2,1#	22,3±2,7	27,2±3,3
5	CD ₁₉ , %	8,7±1,1	7,5±0,9	9,5±1,6	8,1±1,1	9,1±1,2
6	CD ₃ , %	58,5±2,7	64,2±4,5	67,7±4,6	61,8±3,8	57,2±3,3
7	CD ₄ , %	33,8±1,2	38,5±3,4	50,2±2,3*#	41,1±2,2*	39,2±3,0
8	CD ₈ , %	28,1±2,4	22,1±1,3*	24,3±1,7	28,5±2,9	23,1±2,7
9	CD ₁₆ , %	11,7±0,5	10,5±0,8	8,5±0,5*	9,9±0,8*	9,7±0,78
10	ФИ	37,5±2,6	32,8±1,77	28,6±2,14*	35,2±3,22	31,5±2,57
11	ФЧ	2,34±0,07	2,42±0,05	1,64±0,06*#	1,97±0,07	2,23±0,08@

Примечание: * – P<0,05 в сравнении с аналогичным показателем в группе контроля, # – P<0,05, в сравнении с аналогичным показателем до начала лечения и @ – P<0,05, в сравнении с аналогичным показателем в группе пациентов с традиционным лечением (ANOVA + Newman-Keuls тест)



вания или удаления ПК ПЖ в послеоперационном периоде отмечается активирование иммунной реактивности и, в частности, повышение функционального состояния системы провоспалительных цитокинов. Причем, у пациентов отмечалось увеличение уровня иммуноглобулинов (IgG), что может свидетельствовать об активировании аутоиммунных механизмов хронического воспаления ткани ПЖ [2, 7, 8]. Со стороны Т-лимфоцитов отмечено увеличение числа хелперных (CD₄) клеток на фоне снижения числа натуральных киллеров (CD₁₆). Подобные изменения, с учетом повышенной продукции ФНО-альфа и ИЛ-1-бета могут быть характеризованы как, лежащие в основе увеличения выраженности воспалительных изменений, повышающие риск формирования послеоперационных осложнений. Например, процессы тромбообразования могут быть спровоцированы указанными цитокинами [6, 8]. Поэтому применение ПТФ-ингибитора системы провоспалительных цитокинов [9], можно рассматривать как эффективные факторы коррекции транзиторных функциональных сдвигов иммунологической реактивности, имеющих место интраоперационно у пациентов с ПК ПЖ. Следует также отметить низкую функциональную активность нейтрофилов (ФИ и ФЧ).

В то же время, у пациентов с эндолапароскопическими методами резекции ПЖ наблюдался феномен снижения уровня иммуноглобулинов, который можно характеризовать как результат перераспределения иммуноглобулинов в русле крови, их уменьшения, возможно, за счет интенсивного связывания в зоне повреждения. Кроме того, исследуемые показатели, за исключением CD₄ CD₁₆, демонстрировали тенденцию к нормализации и их значения не отличались от таковых в контроле. На фоне сочетания эндолапароскопических технологий и применения ПТФ иммунная реактивность имела оптимальную динамику восстановления.

Выводы

1. Показатели иммунологической реактивности в раннем послеоперационном периоде после выполнения традиционного хирургического лечения ПК ПЖ характеризуются увеличением провоспалительных цитокинов — ФНО-альфа и ИЛ-1-бета, IgG, увеличением числа хелперных лимфоцитов при одновременном снижении числа натуральных киллеров.

2. Применение эндолапароскопической технологии лечения ПК ПЖ с ингибитором системы провоспалительных цитокинов — пентоксифиллина, оптимизирует послеоперационное восстановление иммунологической реактивности пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аналіз результатів мініінвазивного хірургічного лікування хворих з ускладненим хронічним панкреатитом* / Б.С. Запорожченко, А.А. Горбунов, В.І. Шишло [і співавт.] // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія медицина. — 2007. — Випуск 31. — С. 109–111.
2. *Губергриц Н.Б.* Клиническая панкреатология / Н.Б. Губергриц, Т.Н. Христинич // Донецк.: ООО “Лебедь”. — 2000. — 416 с.
3. *Дуданов И.П.* Хронический панкреатит: виды оперативных вмешательств / И.П. Дуданов, Ю.В. Андреев, А.К. Гагуа // Медицинский академический журнал. — 2009. — № 2. — С. 98 — 102.
4. *Современная тактика хирургического лечения псевдокист поджелудочной железы* / В.Г. Ярешко, С.Г. Живица, Ю.А. Михеев [и др.] // Український журнал хірургії. — 2009. — № 4. — С. 140 — 143.

5. *Стефани Д.Ф.* Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста / Д.Ф. Стефани, Ю.Е. Вельтишев. — М.: Медицина. — 1996. — 372 с.
6. *Blumgart L.H.* Surgery of the Liver, Biliaru Tract, and Pancreas / L.H. Blumgart // 4th ed. Saunders Elsevier.: Philadelphia.: PA. — 2007. — 1838 p.
7. *Chronic pancreatitis is associated with disease-specific regulatory T-cell responses* / H.Schmitz-Winnenthal, D.H.K.Pietsch, S.Shimack [et al.] // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 138, N3. — P. 1178 — 1188.
8. *Kawa S.* Immunological aspects of autoimmune pancreatitis / S. Kawa // The Japanese journal of gastroenterology. — 2008. — Vol. 105, N 4. — P. 494 — 501.
9. *Pentoxifylline and propentophylline are inhibitors of TNF-alpha release in monocytes activated by advanced glycation endproducts* / I. Meiners, S. Hauschildt, K. Nieber, G. Munch // J. Neural. Transm. — 2004. — Vol. 111, N 3. — P. 441–447.

ІМУНОЛОГІЧНА
РЕАКТИВНІСТЬ У ХВОРИХ
НА ПСЕВДОКИСТИ
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ
В РІЗНИХ УМОВАХ
ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

*Б.С. Запорожченко,
В.Г. Шевченко*

Резюме. Проведення традиційних дренажних операцій з приводу псевдокісти підшлункової залози супроводжувалося на сьому післяопераційну добу збільшенням рівня імуноглобуліну типу G, вмістом циркулюючих імунних комплексів та протизапальних цитокінів – ФНО-альфа та ІЛ-1-бета. Крім того відмічається збільшення рівня CD₄ та зниження CD₁₆ лімфоцитів, а також зменшення функціональної активності нейтрофілів. Вказані порушення були менш виражені у пацієнтів з ендо-лапароскопічними втручаннями та були відсутні при їх проведенні в поєднанні із застосуванням пентоксифіліну.

Ключові слова: *імунологічна реактивність, протизапальні цитокіни, псевдокісти підшлункової залози, ендо-лапароскопічна хірургія.*

IMMUNOLOGICAL
REACTIVITY IN PATIENTS
WITH PSEUDOCYSTS
OF PANCREAS UNDER
DIFFERENT CONDITIONS
OF TREATMENT

*B.S. Zaporozhchenko,
V.G. Shevchenko*

Summary. Traditional surgical drainage of pseudocysts of pancreas was followed by heightened level of G-type of immunoglobulins along with circulating immunological complexes and proinflammatory cytokines – TNF-alpha and IL-1-beta. Besides, the increased level of CD₄ and decreased of CD₁₆ lymphocytes as well as decreased functional state of neutrophil leukocytes were observed on the seventh postoperative day. Mentioned deteriorations have been minimized in patients treated endo-laparoscopically and completely absent in patients treated endolaparoscopically with pentoxyphylline treatment.

Key words: *immunological reactivity, proinflammatory cytokines, pseudocysts of pancreas, endo-laparoscopic surgery.*