

## КОРРЕКЦИЯ ИММУННЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Бухарский государственный медицинский институт (г. Бухара, Узбекистан)

\* - Пешкунское районное медицинское объединение

(Пешкунский район, Бухарская область, Узбекистан)

Работа выполнена в соответствии с планом НИР БухГосМИ по теме «Разработка клинико-иммунологических методов диагностики и лечения заболеваний органов пищеварительной системы» (Грант № П-14.3.29; ГНТП-14 Центра по науке и технологиям при КСНТР КМ РУз.).

**Вступление.** Изменения внешней среды, технологий пищевой индустрии, стиля жизни и распространение «западного питания» являются причиной роста патологий поджелудочной железы (ПЖ). За последние 30 лет отмечена глобальная тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом (ХП) более чем в 2 раза [2, 4, 5, 9].

ХП по распространенности, росту заболеваемости, временной нетрудоспособности и причине инвалидизации является важной социальной и экономической проблемой современной медицины. В структуре заболеваемости органов желудочно-кишечного тракта указанная патология составляет от 5,1 до 9%, а в общей клинической практике – от 0,2 до 0,6% [1, 2, 9, 11].

Воспалительные процессы в ПЖ могут развиваться вследствие нарушения функционирования иммунной системы, в основе которых лежат аллергическая реакция, а также ответ на бактериальный фактор [2, 4-7].

Однако до настоящего времени иммунные нарушения и их коррекция у больных ХП остаются мало изученными.

**Цель работы** – изучение параметров иммунной системы и проведение иммунокорректирующего лечения у больных ХП.

**Объект и методы исследования.** Обследовано 36 больных (33-65 лет) с диагнозом ХП. Постановку диагноза осуществляли на основании жалоб, анамнеза заболевания, объективного и лабораторного обследования, инструментальных данных: УЗИ, ФГДС, обзорной рентгенографии органов брюшной полости. Контрольная группа доноров состояла из 32 практически здоровых лиц (25-55 лет). Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (СИ) классов А, М и G определяли радиальной иммунодиффузией по Mancini [10]. Параметры клеточного иммунитета (Т-лимфоциты и его субпопуляции, В-лимфоциты) идентифицировали с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент-Сервис», Россия) [8]. Количественная оценка уровней TNF $\alpha$ ,

IL-6, IL-4 в сыворотке крови проводилась с помощью набора реагентов ProCon (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Имунокорректирующая терапия была проведена у 15 больных. В качестве иммуномодулятора использовали тимоптин (Узбекистан) 0,8 – 1,0 мг на курс лечения (доза 100 мкг/в день в течение 8 – 10 дней). Показатели иммунитета изучали двукратно: до – и спустя 1 мес. после лечения).

**Результаты исследований и их обсуждение.**

У больных ХП выявили иммунодефицит клеточного звена: 0,7-кратную супрессию общего пула лимфоцитов – T(CD3) –  $35,3 \pm 2,6\%$  в сравнении с контрольной группой –  $52,4 \pm 1,8\%$  ( $p < 0,001$ ); 0,8-кратное уменьшение абсолютного числа T(CD3)-клеток ( $p < 0,05$ ). Также выявили заметное угнетение субпопуляций Т-лимфоцитов, обладающих хелперно-супрессорной функцией, – T<sub>H</sub> (CD4) –  $29,5 \pm 1,1\%$  ( $p < 0,001$ ) и  $341,8 \pm 32,1$  клеток/1мкл крови ( $p < 0,001$ ) (в контроле  $36,5 \pm 0,7\%$  и  $616,4 \pm 44,3$  клеток/1 мкл крови соответственно), содержание

T<sub>C</sub>(CD8) –  $13,8 \pm 1,4\%$  ( $p < 0,05$ ) и  $127,3 \pm 9,8$  клеток/1мкл крови ( $p < 0,01$ ).

Со стороны B(CD19)-клеточного звена, напротив, наблюдали тенденцию в возрастании как относительного параметра –  $20,6 \pm 2,3\%$  ( $p < 0,05$ ), что было в 1,4 раза выше таковых значений контрольной группы, так и абсолютного – 1,7-кратное возрастание –  $385,8 \pm 33,4$  клеток/1 мкл крови (в контроле –  $230,1 \pm 26,7$  клеток/1 мкл крови). Заметная активация B-клеточного звена иммунитета на фоне супрессии Т-клеток при ХП отражалась на спектре СИ. Так, например, обращает на себя внимание увеличение продукции IgA до  $3,97 \pm 0,41$  г/л ( $p < 0,05$ ), что, вероятно, является отражением иммунологической перестройки организма больных ХП в ответ на ферментативную интоксикацию организма. Было обнаружено достоверно высокое содержание IgG –  $22,42 \pm 0,75$  г/л ( $p < 0,001$ ) (в контроле  $15,9 \pm 0,94$  г/л). Концентрация IgM была в пределах нормы  $1,7 \pm 0,2$  г/л ( $p > 0,05$ ). Под влиянием консервативного лечения не происходило восстановления T(CD3)-клеток и его субпопуляционного профиля. Вместе с тем, наблюдалась тенденция в снижении СИ классов Ig A и Ig G.

Анализ спектра цитокинов показал, что у больных ХП в период обострения заметно повышались значения провоспалительных цитокинов:  $TNF\alpha$  до  $202,6 \pm 22,3$  пкг/мл (в норме –  $24,5 \pm 5,1$  пкг/мл;  $p < 0,001$ ), а IL-6 был увеличен в 6 раз ( $317,4 \pm 53,5$  пкг/мл и  $47,8 \pm 11,2$  пкг/мл соответственно при  $p < 0,001$ ). Уровень противовоспалительного цитокина IL-4 увеличился в 4,3 раза по сравнению с нормой, что статистически подтверждалось ( $157,5 \pm 36,7$  пкг/мл и  $32,6 \pm 14,3$  пкг/мл соответственно;  $p < 0,001$ ).

У больных ХП обнаружили вторичный иммунодефицит, для устранения которого мы использовали тимоптин, примененный в сочетании с базисной терапией (антиферментные средства, спазмолитики, антибактериальные препараты и др.).

Имунокорригирующая терапия приводила к увеличению как относительных –  $54,7 \pm 3,2\%$ , – так и в абсолютных значениях T(CD3)-лимфоцитов –  $992,3 \pm 64,8$  клеток/1 мкл. Параллельно наблюдали повышение и стабилизацию Tх(CD4) и Tс(CD8). При этом иммунорегуляторный индекс составил 2,2. Концентрация IgA умеренно понижалась в процессе лечения. Наблюдала тенденцию в увеличении IgM до  $2,23 \pm 0,2$  г/л и IgG до  $23,7 \pm 1,62$  г/л через 1 месяц после лечения, однако, следует отметить, что и в период ремиссии уровень IgG был высоким, что, вероятно, было обусловлено тяжестью и продолжительностью патологического процесса, а также снижением репаративных процессов в ПЖ.

При проведении традиционного лечения у больных ХП отмечалось умеренное снижение уровней  $TNF\alpha$ , IL-6 ( $p > 0,05$ ; по сравнению с данными до лечения) и слабое возрастание IL-4 до  $172,3 \pm 41,1$  пкг/мл.

Под влиянием иммунокорригирующей терапии, проведенной на фоне традиционного лечения, у больных ХП было выявлено заметное уменьшение

провоспалительных цитокинов:  $TNF\alpha$  до  $118,4 \pm 29,1$  пкг/мл, IL-6 до  $133,6 \pm 51,8$  пкг/мл. Кроме этого, наблюдали уменьшение продукции противовоспалительного цитокина IL-4  $95,2 \pm 27,4$  пкг/мл.

Наши данные перекликаются с работами других авторов [3, 7].

Положительная картина изменений в иммунной системе в большинстве случаев сочеталась с улучшением клинического течения ХП, что выражалось в уменьшении интоксикации, снижении интенсивности болей и улучшении состояния больных.

**Выводы.** У больных ХП наблюдали существенные сдвиги в функционировании большинства параметров системы иммунитета, а именно глубокую супрессию T(CD3)-лимфоцитов и его субпопуляций, напряжение гуморального иммунитета. У больных ХП был выявлен тенденцию в возрастании показателей про- и противовоспалительных цитокинов, что в определенной степени характеризует патологический процесс, протекающий в ПЖ. Сочетание традиционного лечения и тимоптина обладало эффективностью у больных ХП, так оно способствовало восстановлению и стабилизации большинства параметров иммунной системы.

**Перспективы дальнейших исследований.** Намечается использование у больных ХП иммунопрепаратов не только отечественного, но и зарубежного производства. Разработка и внедрение новых, инновационных методов лечения больных ХП, определение у них иммунного статуса, изучение иммунопатологии позволит в дальнейшем внести ясность как в иммунопатогенез этого заболевания, так и повысить эффективность лечения. Обоснование и введение эффективных иммунокорректоров в схему лечения больных с ХП будет следующим этапом запланированной работы.

## Литература

1. Гребенев А. Л. Хронические панкреатиты / А. Л. Гребенев / Под ред. Ф. И. Комарова, А. Л. Гребенева // Рук-во по гастроэнтерол. – 1996. – Т. 3. – С. 81-112.
2. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христин. – Донецк : ООО «Лебедь». – 2000. – 416 с.
3. Лазарчук Т. Б. Динаміка показників Т- і В-ланок імунітету у хворих на хронічний панкреатит у процесі лікування / Т. Б. Лазарчук // Вісн. наук. досл. – 1999. – №2. – С. 76-79.
4. Лопаткина Т. Н. Хронический панкреатит: факторы риска, прогноз и лечение / Т. Н. Лопаткина // Клин. фармакол. и тер. – 2005. – №1. – С. 21-23.
5. Маев И. В. Хронический панкреатит / И. В. Маев / Под ред. И. В. Маева, А. Н. Казюлина, Ю. А. Кучерявого. – М., 2005. – 504 с.
6. Минушкин О. Н. Этиологические аспекты терапии хронических панкреатитов / О. Н. Минушкин, Л. В. Масловский // Consilium medicum. – 2005. – №6. – Р. 448-451.
7. Назаренко Д. П. Иммунокорригирующие эффекты полиоксидония и иммунофана при остром панкреатите / Д. П. Назаренко, А. И. Конопля, С. В. Иванов [и др.] // Курский науч.-практ. вестн. «Чел. и его здор.». – 2005. – №4. – С. 45-51.
8. Филатов А. В. Панель моноклональных антител против антигенов лимфоцитов человека / А. В. Филатов, П. С. Бачурин, Н. А. Маркова [и др.] // Эксп. онк. – 1989. – Т. 11, №2. – С. 28-36.
9. Banks P. A. Pancreatic disease in the elderly / P. A. Banks // Seminars Gastrointest. Dis. – 1994. – Vol. 5. – P. 189-196.
10. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Mancini, A. O. Carbonara, J. F. Heremans // Immunochimistry. – 1965. – Vol. 2 (3). – P. 235-254.
11. Nair R. J. Chronic Pancreatitis / R. J. Nair, L. Lawler, M. R. Miller // Am. Fam. Physician. – 2007. – Vol. 76, №11. – P. 1679-1688.

---

---

УДК 616. 37. 002. 2 : 612. 017. 1

**КОРЕКЦІЯ ІМУННИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ**

**Аскарров Т. А., Сулейманов С. Ф., Махмудов Б. Ф., Узаков Ф. М.**

**Резюме.** Імунну систему вивчали в 36 хворих хронічним панкреатитом (ХП) і в 36 здорових осіб. У хворих ХП виявили дефіцит Т-лімфоцитів і його субпопуляцій, напругу гуморального імунітету і профілю цитокінів. Використання тимоптіна (доза 0,8-1,0 міліграм на курс) у поєднанні з традиційним лікуванням у хворих ХП приводило до зростання показників клітинного імунітету і стабілізації цитокинового рівня.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, імунітет, тимоптін, іммунокорекція, цитокіни.

УДК 616. 37. 002. 2 : 612. 017. 1

**КОРРЕКЦИЯ ИММУННЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ**

**Аскарров Т. А., Сулейманов С. Ф., Махмудов Б. Ф., Узаков Ф. М.**

**Резюме.** Имунную систему изучили у 36 больных хроническим панкреатитом (ХП) и у 36 здоровых лиц. У больных ХП выявили дефицит Т-лимфоцитов и его субпопуляций, напряжение гуморального иммунитета и профиля цитокинов. Использование тимоптина (доза 0,8-1,0 мг на курс) в сочетании с традиционным лечением у больных ХП приводило к возрастанию показателей клеточного иммунитета и стабилизации цитокинового уровня.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, иммунитет, тимоптин, иммунокоррекция, цитокины.

UDC 616. 37. 002. 2 : 612. 017. 1

**Correction of Immune Disorders for Patients with Chronic Pancreatitis**

**Askarov T. A., Suleymanov S. F., Makhmudov B. F., Uzakov F. M.**

**Summary.** For the last a global tendency is 30 marked to the increase of morbidity a chronic pancreatitis (CP) more than in 2 times. In the structure of morbidity of organs of gastrointestinal tract of CP makes from 5,1 to 9%, and in a clinic – from 0,2 to 0,6%. Inflammatory processes in a pancreas can develop because of violation of immune processes.

*The aim of work* was a study of the immune system and realization of immunocorrecting treatment for the patients of CP.

*Object and research methods.* 36 is inspected patients of CP. Concentration of IgA, IgM and IgG determined on Mancini. The parameters of cellular immunity were identified by means of monoclonal antibodies. Quantitative estimation of TNF $\alpha$ , IL-6, IL-4 in the serum of blood conducted by the method of ELISA. Immunocorrecting therapy is conducted at 15 patients of thymoptinum (Uzbekistan) in a dose 0,8 -1,0 mg on the course of treatment.

*Results of researches and their discussion.* For patients CP educed the immunodeficiency of T(CD3)-cell – 35,3 $\pm$ 2,6%(p<0,001) and his subset. An amount of B(CD19)-lymfocytes increased to 20,6 $\pm$ 2,3%(p<0,05). The pro-ducts of IgA were megascopic a to 3,97 $\pm$ 0,41 g/L, IgG – a 22,42 $\pm$ 0,75 g/L. For the patients of CP in the period of intensifying TNF $\alpha$  rose notably – a to 202,6 $\pm$ 22,3 pg/ml, and IL-6 was megascopic in 6 times. Concentration of an-tiinflammatory cytokine of IL-4 increased in 4,3 time. Thymoptinum applied in combination with base therapy used for the removal of immune disorders.

Thymoptinum increased the number of T(CD3)-lymphocytes, Th(CD4) and Ts(CD8), stabilized the level of separate parameters of humoral immunity, notably diminished the level of proinflammatory cytokines: TNF $\alpha$  to 118,4 $\pm$ 29,1 pg /ml, IL-6 to 133,6 $\pm$ 51,8 pg /ml and also reduced the products of IL-4 to 95,2 $\pm$ 27,4 pg/ml.

*Conclusions.* For patients CP looked after substantial changes in the system of immunity: deep suppression of T(CD3)-lymfocytes and his subsets, tension of humoral immunity. Combination of traditional treatment and thymoptinum possessed efficiency for the patients of CP, so it assisted renewal and stabilizing of most parameters of the immune system.

*Prospects of further researches.* Development and introduction of new, innovative methods of treatment of patients of CP, study of immunopathology, will allow in future to cast light both in immunopathogenesis of this disease and to promote efficiency of treatment. A ground and introduction of effective immunomodulators in the chart of treatment of patients with CP will be the next stage of the pre-arranged work.

**Key words:** chronic pancreatitis, immunity, Thymoptinum, immunocorrection, cytokines.

*Рецензент – проф. Непорада К. С.*

*Стття надійшла 19.08.2013 р.*