

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-18

УДК: 616.37-002

ДИНАМІКА ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПРИ ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Іщейкін К. Є.¹, Петрушенко В. В.², Гребенюк Д. І.², Зацерковна О. М.², Малик Л. М.², Ляховченко Н. А.²

¹Українська медична стоматологічна академія (вул. Шевченка, 23, Полтава, Україна, 36011),

²Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: Doctor.Svo@gmail.com

Статтю отримано 8 листопада 2018 р.; прийнято до друку 24 грудня 2018 р.

Анотація. Мета дослідження - вивчити динаміку змін показників імунної системи та антиоксидантного захисту при включенні фторхінолонів у схему лікування гострого набрякового панкреатиту. В дослідження було включено 86 хворих з діагнозом гострого набрякового панкреатиту. Всі хворі були розділені на 2 рандомізовані групи за статтю, віком і проведенням лікуванням. I групу (n=40) склали пацієнти, які отримували лікування згідно національних та локальних стандартів та протоколів, II групу (n=46) - хворі, які в складі комплексного лікування додатково отримували фторхінолони. Контрольна група складалася з 48 умовно здорових людей, у яких лабораторна та інструментальна діагностика проводилася аналогічно до пацієнтів із гострим панкреатитом. Відповідно до мети та завдань дослідження вивчали стан імунної системи та системи антиоксидантного захисту. У хворих гострого панкреатиту були виявлені зміни показників імунного статусу, які проявляються формуванням вторинного імунodefіциту з приєднанням аутоімунного компонента. Традиційна схема фармакотерапії гострого панкреатиту без використання антибіотиків дозволяла частково корегувати показники імунного статусу. Використання ципрофлоксацину у комплексній фармакотерапії гострого панкреатиту сприяло нормалізації досліджуваних показників. Отже, використання фторхінолонів у комплексній фармакотерапії гострого панкреатиту дозволяє досить ефективно нормалізувати стан імунної системи, цитокінового та антиоксидантного статусів.

Ключові слова: гострий панкреатит, імунна система, антиоксидантний захист, антибіотикотерапії, фторхінолони.

Вступ

У даний час усе більшу увагу дослідників і практичних лікарів-хірургів привертає проблема діагностики та лікування гострого панкреатиту. Це обумовлено тим, що за останні роки гострий панкреатит вийшов на третє місце в структурі гострої хірургічної патології, при цьому перше та друге місце займають такі захворювання, як апендицит і холецистит [3].

Особливо помітне збільшення числа хворих на деструктивні форми захворювання, переважно серед пацієнтів молодого та середнього віку. Аналіз літературних даних демонструє, що летальність при гострому панкреатиті становить від 5-10% при легких формах до 30% при панкреонекрозі, що висуває гострий панкреатит в ряд актуальних проблем сучасної гастроентерології та хірургії [7].

Не менше 50% хворих, що перебувають у хірургічних клініках, мають ті чи інші порушення в різних ланках імунної системи. Кількість хворих з імунodefіцитами зростає при генералізованих формах хірургічної інфекції (перитоніті, сепсисі тощо). У плановій хірургії є обґрунтованим профілактичне застосування імунокоректорів для зниження післяопераційної імуносупресії та зниження ризику розвитку післяопераційних гнійно-септичних ускладнень. На сьогоднішній день, у відповідності з сучасними вимогами і можливостями медицини, імунокоригуюча терапія в хірургічній клініці є обов'язковим компонентом на всіх стадіях лікування [4]. Сучасні підходи до лікування гострої хірургічної патології органів черевної порожнини передбачають обов'язкове використання антибактеріальних засобів [1].

Ряд авторів відмічають важливу роль імунного стану та змін імунної системи при гострому панкреатиті [5, 6]. Прогноз перебігу гострого панкреатиту залежить як від обсягу ураження підшлункової залози та поширеності гнійно-некротичного процесу в самому органі та оточуючих тканинах, так і від ступеню імунних порушень у пацієнта.

Причинами імунodefіциту при гострому панкреатиті є: значні втрати білків з ексудатом, гноєм; недостатнє надходження повноцінних білків з їжею (вимушене голодування хворих в перший тиждень захворювання); токсичне пригнічення всіх функцій печінки, в тому числі білково-синтезуючої; медикаментозна імунодепресія [2].

Тому, на нашу думку, виправданим є вивчення динаміки змін імунного при застосуванні різних схем фармакотерапії гострого панкреатиту.

Метою дослідження було вивчення динаміки змін показників імунної системи та антиоксидантного захисту при включенні фторхінолонів у схему лікування гострого набрякового панкреатиту.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 86 хворих з підтвердженим діагнозом набрякового гострого панкреатиту, що проходили лікування в клініці кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Вік пацієнтів коливався від 35 до 55 років. Клінічний діагноз встановлювали згідно класифікації МКБ-10 та на підставі клініко-

інструментального та лабораторного обстеження.

Усі хворі були розділені на 2 рандомізовані групи за статтю, віком і проведеним лікуванням. I групу (n=40) склали пацієнти, які отримували лікування згідно національних та локальних стандартів та протоколів, II групу (n=46) - хворі, які в складі комплексного лікування додатково отримували фторхінолони.

Контрольна група складалася з 48 умовно здорових людей, у яких лабораторна та інструментальна діагностика проводилася аналогічно до пацієнтів із гострим панкреатитом.

На додаток до рутинних показників, відповідно до мети та завдань дослідження, ми вивчали імунний статус пацієнтів за допомогою наборів тестів I та II рівнів по Р.В. Петрову. Фенотип лімфоцитів визначався методом імуноферментного аналізу за допомогою моноклональних антитіл (ТОВ "Сорбент") до структур CD₃ (загальні Т-лімфоцити), CD₂₂ (В-лімфоцити), CD₄ (Т-хелпери), CD₈ (цитотоксичні клітини), CD₁₆ (NK-клітини або природні кілери), CD25 (rIL-2).

Вміст імуноглобулінів класів М, G, А та секреторного імуноглобуліна А визначали методом радіальної імунодифузії, використовуючи діагностичний набір ТОВ НВЦ "Медична імунологія".

Кількісна оцінка рівнів фактор некрозу пухлин альфа (ФНП-α), інтерлейкін 1 альфа (ІЛ-1α), інтерлейкін 6 (ІЛ-6), інтерлейкін 4 (ІЛ-4) в сироватці крові проводилася за допомогою набору реагентів ProCon (ООО "Протейновий контур") методом твердофазного імуноферментного аналізу.

З використанням деяких отриманих показників імунного статусу вираховували наступні індекси:

- індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ) - відношення суми (еозинофіли + базофіли + паличкоядерні + сегментоядерні лейкоцити) до суми (лімфоцити + моноцити).

- лейкоінтоксикаційний індекс (ЛІІ) - відношення суми (міелоцити + юні + плазматичні + паличкоядерні + сегментоядерні лейкоцити) до суми (еозинофіли + базофіли + лімфоцити + моноцити).

Також проводилось визначення біохімічних показників. Інтенсивність перекисного окислення ліпідів оцінювали за вмістом в сироватці крові ацилгідроперекису (АГП) та малонового діальдегіду (МДА). Антиоксидантний статус оцінювали за методикою обчислення каталазного числа.

Отримані дані обробляли із використанням статистичного пакету програм SPSS 20.0 для Windows.

Результати. Обговорення

У хворих на гострий панкреатит в крові було виявлено збільшення загального вмісту лейкоцитів, паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, лімфоцитів та моноцитів. При цьому у таких пацієнтів був знижений абсолютний і відносний вміст еозинофілів, тому ЛІІ і ІЗЛ у цих пацієнтів були знижені в порівнянні з контрольною групою. Після традиційного лікування

нормалізувалася кількість сегментоядерних нейтрофілів і лімфоцитів, знижувалися (хоча й не до рівня контрольної групи) ЛІІ і ІЗЛ.

При вивченні імунофенотипованих лімфоцитів у пацієнтів з гострим панкреатитом, у порівнянні із групою контролю, встановлено зменшення відносного та абсолютного вмісту CD₃, CD₄, CD₈-лімфоцитів, процентного вмісту NK-клітин (CD₁₆), але підвищення клітин маркерів ранньої активації (CD₂₅). Тоді як використання традиційної схеми лікування різко підвищує загальний вміст Т-клітин (CD₃-лімфоцитів), нормалізує вміст CD₄, CD8-лімфоцитів, не впливаючи на CD₁₆ і CD₂₅-клітини (рисунк 1).

При дослідженні показників В-системи імунітету у хворих на гострий панкреатит виявлено значне підвищення абсолютного та відносного вмісту В-лімфоцитів (CD₂₂), IgG, IgA і IgM, тоді як концентрація IgM не змінилася. Традиційна терапія лише незначно коригує концентрацію IgG і IgA (рис. 2).

Дослідження цитокінового статусу та системи комплементу продемонструвало, що у таких хворих відбувається підвищення концентрації всіх досліджуваних цитокінів (ІЛ-1α, ФНП-α, ІЛ-6 та ІЛ-4) та зниження концентрації C₃ і C₄ компонентів системи комплементу, а після застосованої традиційної схеми лікування відбувається незначна корекція деяких, з досліджуваних показників: зниження ФНП-α, ІЛ-6 та ІЛ-4 і підвищення C₄

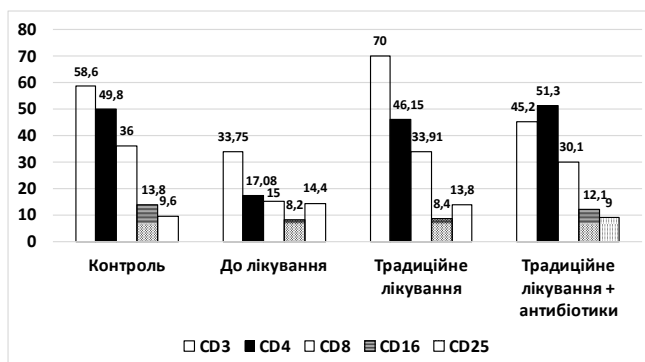


Рис. 1. Імунофенотипові лімфоцити у хворих на гострий набряковий панкреатит.

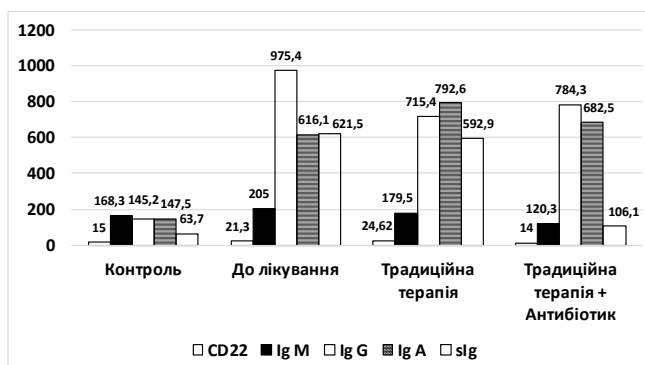


Рис. 2. Стан В-системи імунітету у хворих на гострий набряковий панкреатит.

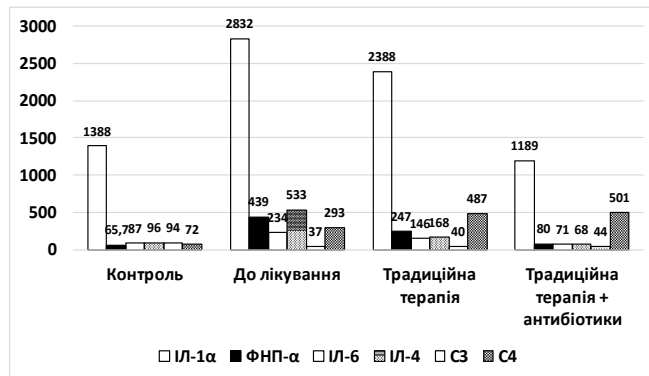


Рис. 3. Показники цитокінів та система комплементу у хворих на гострий набряковий панкреатит.

компонента комплементу (рис. 3).

З огляду на важливу роль окислювального стресу в розвитку гострого панкреатиту, нами було вивчено стан процесів антиоксидантного захисту сироватки крові при гострому панкреатиті. Виявлено, що при гострому панкреатиті у хворих спостерігається підвищення вмісту в крові МДА при незмінній активності одного з найважливіших ферментів антиоксидантного захисту - каталази. При використанні традиційної терапії відбувається нормалізація АГП, без зміни активності каталази та МДА.

Нами було відмічено збільшення індексів ЛІІ та ІЗЛ у хворих на гострий панкреатит у порівнянні із групою контролю, що свідчить про наявність інтоксикації. У хворих з гострим панкреатитом виявлено збільшення загального вмісту в крові лейкоцитів за рахунок паличкоядерних, сегментоядерних нейтрофілів і моноцитів, при цьому у таких пацієнтів був знижений абсолютний і відносний вміст лімфоцитів і еозинофілів.

При вивченні імунофенотипованих лімфоцитів у пацієнтів з гострим панкреатитом, у порівнянні із групою контролю, встановлено зниження відносного та абсолютного вмісту CD_3 , CD_4 , CD_8 -лімфоцитів, процентного вмісту НК-клітин (CD_{16}), але підвищення клітин маркерів ранньої активації (CD_{25}).

При дослідженні показників В-системи імунітету у хворих на гострий панкреатит виявлено значне підвищення абсолютного та відносного вмісту В-лімфоцитів (CD_{22}), IgG, IgA і sIgA, тоді як концентрація IgM виявилася незмінною.

При дослідженні цитокінового статусу та компонентів комплементу встановили, що у хворих на гострий панкреатит відбувається підвищення концентрації всіх вивчених цитокінів (IL-1α, ФНП-α, IL-6 та IL-4) і зниження концентрації C_3 і C_4 компонентів системи комплементу.

Після традиційного лікування нормалізувався зміст сегментоядерних нейтрофілів і лімфоцитів, знизилася (але не до рівня здорових донорів) індекси ЛІІ та ІЗЛ, збільшилася загальна кількість Т-клітин (CD_3 -лімфоцитів), нормалізувався вміст CD_4 та CD_8 -лімфоцитів, залишається без зміни кількість CD_{16} та CD_{25} -клітин.

Крім цього, після проведеної традиційної терапії ви-

явлено зниження концентрації IgG, sIgA, ФНП-α, IL-6 та IL-4 та підвищення C_4 компонента комплементу, але не до рівня здорових донорів.

При дослідженні стану антиоксидантного захисту за деякими показниками сироватки крові хворих на гострий набряковий панкреатит було виявлено, що у таких пацієнтів відзначається підвищення вмісту в крові МДА, АГП при зниженні активності одного з найважливіших ферментів антиоксидантного захисту - каталази. При використанні традиційної терапії відбувається нормалізація АГП без зміни активності каталази та вмісту МДА.

Таким чином, у хворих на гострий панкреатит виявлені зміни показників імунного статусу, які проявляються формуванням вторинного імунodefіциту. Дані зміни проявляються зниженням показників Т-системи імунітету (CD_3 , CD_4 , CD_8 , CD_{16}), компонентів системи комплементу. При цьому відзначено активація В-системи (збільшення CD_{22} , IgG, IgA, sIgA), підвищення IL-4, що в сукупності можна розцінювати як приєднання аутоімунного компонента. Крім цього, відзначається підвищення концентрації прозапальних цитокінів та продуктів перекисного окислення ліпідів, що можна розцінювати як участь даних систем у розвитку запалення в тканинах підшлункової залози.

Усе вище викладене свідчить про необхідність використання в комплексній терапії хворих на гострий панкреатит додаткових фармакологічних імунокоригуючих засобів. В якості такого засобу ми використовували ципрофлоксацин, що володіє, крім високої антибактеріальної, ще й певною імуномодулюючою активністю.

Використання ципрофлоксацину нормалізувало в крові кількість лейкоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, еозинофілів, знижувало індекси ЛІІ та ІЗЛ, при цьому зберігався помірний моноцитоз.

При вивченні впливу даної схеми лікування на вміст імунофенотипованих лімфоцитів встановлено, що її використання нормалізувало всі змінні показники Т-ланки імунітету (CD_3 , CD_4 , CD_8 , CD_{16} , CD_{25}). Щодо гуморальної ланки імунітету спостерігаються наступні зміни: нормалізація вмісту CD_{22} -лімфоцитів і концентрації sIgA і часткова корекція вмісту IgG і IgA.

Включення ципрофлоксацину в комплексне лікування нормалізує концентрацію цитокінів (IL-1α, ФНП-α, IL-6 та IL-4), але не впливає на вміст C_3 та C_4 компонентів комплементу.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У хворих на гострий панкреатит виявлені зміни показників імунного статусу, які проявляються формуванням вторинного імунodefіциту з приєднанням аутоімунного компонента.

2. Традиційна схема фармакотерапії гострого панкреатиту без використання антибіотиків дозволяє частково корегувати показники імунного статусу.

3. Використання фторхінолонів у комплексній фар-

макотерапії гострого панкреатиту дозволяє досить ефективно нормалізувати стан імунної системи, цитокінового та антиоксидантного статусів.

Перспективним є подальше вивчення впливу різних схем антибіотикотерапії на стан імунної системи, цитокінового та антиоксидантного статусів.

References

1. Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D., Sarr, M. G. ... Vege, S. S. (2013). Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 62 (1), 102-111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
2. Myer, P. A., Mannalithara, A., Singh, G., Singh, G., Pasricha, P. J. & Ladabaum, U. (2013). Clinical and economic burden of emergency department visits due to gastrointestinal diseases in the United States. *Am. J. Gastroenterol.*, 108 (9), 1496-1507. DOI: 10.1038/ajg.2013.199.
3. Pannala, R., Kidd, M. & Modlin, I. M. (2009). Acute pancreatitis: a historical perspective. *Pancreas*, 38 (4), 355-366. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318199161c.
4. Peery, A. F., Dellon, E. S., Lund, J., Crockett, S. D., McGowan, C. E. & Bulsiewicz, W. J. (2012). Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*, 143 (5), 1179-1187. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.002.
5. Sah, R. P. & Saluja, A. (2011). Molecular mechanisms of pancreatic injury. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 27 (5), 444-451. DOI: 10.1097/MOG.0b013e328349e346.
6. Tenner, S., Baillie, J., DeWitt, J. & Vege, S. S. (2013). American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 108 (9), 1400-1416. DOI: 10.1038/ajg.2013.218.
7. Yadav, D. & Lowenfels, A. B. (2013). The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 144 (6), 1252-1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Ищейкин К.Е., Петрушенко В.В., Гребенюк Д.И., Зацерковная Е.Н., Малик Л.М., Ляховченко Н.А.

Аннотация. Цель исследования - изучить динамику изменений показателей иммунной системы и антиоксидантной защиты при включении фторхинолонов в схему лечения острого отёчного панкреатита. В исследование было включено 86 больных с диагнозом острого отёчного панкреатита. Все больные были разделены на 2 рандомизированные группы по полу, возрасту и проводимому лечению. I группу (n=40) составили пациенты, которые получали лечение согласно национальным и локальным стандартам и протоколам, II группу (n=46) - больные, которые в составе комплексного лечения дополнительно получали фторхинолоны. Контрольная группа состояла из 48 условно здоровых людей, у которых лабораторная и инструментальная диагностика проводилась аналогично таковой у пациентов с острым панкреатитом. Согласно цели и задачам исследования изучали состояние иммунной системы и системы антиоксидантной защиты. У больных острым панкреатитом были обнаружены изменения показателей иммунного статуса, проявляющиеся формированием вторичного иммунодефицита с присоединением аутоиммунного компонента. Традиционная схема фармакотерапии острого панкреатита без использования антибиотиков позволяла частично коррегировать показатели иммунного статуса. Использование ципрофлоксацина в комплексной фармакотерапии острого панкреатита способствовало нормализации исследуемых показателей. Таким образом, использование фторхинолонов в комплексной фармакотерапии острого панкреатита позволяет достаточно эффективно нормализовать состояние иммунной системы, цитокінового и антиоксидантного статусов.

Ключевые слова: острый панкреатит, иммунная система, антиоксидантная защита, антибиотикотерапия; фторхинолоны.

DYNAMICS OF CHANGES IN THE IMMUNE SYSTEM AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS

Ishcheikin K. E., Petrushenko V. V., Grebeniuk D. I., Zatserkovna O. M., Malyk L. M., Liakhovchenko N. A.

Annotation. The aim of the work was to study the dynamics of changes in the immune system indices and antioxidant protection when fluoroquinolones are included in the treatment regimen for acute edematous pancreatitis. The study included 86 patients with a diagnosis of acute edematous pancreatitis. Group I (n=40) consisted of patients who received treatment according to national and local standards and protocols, group II (n=46) - patients who additionally received fluoroquinolones as part of a comprehensive treatment. The control group consisted of 48 conditionally healthy people in whom laboratory and instrumental diagnostics were carried out similarly to those in patients with acute pancreatitis. According to the purpose and objectives of the study, the state of the immune system and the antioxidant defense system was studied. In patients with acute pancreatitis, changes in the indicators of the immune status were revealed, manifested by the formation of a secondary immunodeficiency with the addition of an autoimmune component. The traditional scheme of pharmacotherapy of acute pancreatitis without the use of antibiotics made it possible to partially correct the indicators of immune status. The use of ciprofloxacin in the complex pharmacotherapy of acute pancreatitis contributed to the normalization of the studied parameters. Thus, the use of fluoroquinolones in the complex pharmacotherapy of acute pancreatitis made it possible to effectively normalize the state of the immune system, cytokine and antioxidant statuses.

Keywords: acute pancreatitis, immune system, antioxidant protection, antibiotic therapy, fluoroquinolones.