



УДК: 616.37-002.1-085

DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-5

П.К. Микаелян,
А.Л. Локтионов,
Н.А. Быстрова,
П.М. Назаренко

Фармакологическая коррекция иммунных и метаболических нарушений при остром билиарном панкреатите различной степени тяжести

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», ул. К. Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация
Автор для переписки: П.К. Микаелян (paul_keropoff@mail.ru)

Аннотация

Актуальность: Частота встречаемости острого панкреатита до 40 случаев в год на 100,000 взрослого населения, в составе которых около 10-15% больных с тяжелыми формами этого заболевания, летальность среди которых достигает до 80%.
Цель исследования: Установить фармакологическую эффективность комбинированного применения иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов при остром билиарном панкреатите различной степени тяжести в эксперименте и клинике.
Материалы и методы: Острый панкреатит моделировали у крыс Вистар. До и после введения комбинаций препаратов проводили оценку показателей иммунного статуса, параметров оксидантной системы. Клинически обследовано и пролечено 72 пациента Курской городской больницы №4, у которых применяли малоинвазивные хирургические методы в сочетании с фармакотерапией комбинацией полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н. В крови оценивали содержание цитокинов, показателей системы комплемента, оксидантной системы.
Результаты: Экспериментально установлено, что в отношении легкой формы острого панкреатита изменения полностью корректируются комбинациями ферровира, мексидола и фосфоглива или полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н, а при средней и тяжелой степенях тяжести наблюдаются выраженные иммунометаболические нарушения, недостаточно эффективно корректируемые предложенными комбинациями. Клинически при легкой, в меньшей степени при среднетяжелой форме острого билиарного панкреатита, доказана большая фармакологическая эффективность применения сочетания полиоксидоний, эмоксипин и эссенциале Н.
Заключение: Комбинация полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н при экспериментальном остром панкреатите различной степени тяжести в коррекции иммунных и метаболических нарушений оказалась наиболее эффективной. У больных острым панкреатитом билиарной этиологии легкой степени, в большей степени при средней степени тяжести, в плазме обнаружено повышение уровня про-, противовоспалительных цитокинов, метаболической активности нейтрофилов периферической крови, активация процессов перекисного окисления липидов, снижение содержания С₃- и С₄-компонентов комплемента, фагоцитарной активности нейтрофилов крови. При средней степени тяжести установлено дальнейшее повышение содержания ИЛ-10, активности супероксиддисмутазы, каталазы, снижение уровней ИЛ-2, ИЛ-1Ra. Включение в лечение больных острым панкреатитом билиарной этиологии легкой степени тяжести сочетания полиоксидония, эмоксипина с эссенциале Н полностью нормализует изменения иммунных и оксидант-

ных показателей. При средней степени тяжести используемая схема корригирует суммарно 78,4% лабораторных иммунометаболических параметров.

Ключевые слова: острый билиарный панкреатит; иммунные нарушения; оксидантные нарушения; иммуномодуляторы; антиоксиданты; мембранопротекторы.

Информация для цитирования: Фармакологическая коррекция иммунных и метаболических нарушений при остром билиарном панкреатите различной степени тяжести / П.К. Микаелян [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. 2019. Т. 5, № 1. С. 63-83 [Mikaelyan PK, Loktionov AL, Bystrova NA. Pharmacological correction of immune and metabolic disorders in acute biliary pancreatitis of varying severity. Research Results in Biomedicine. 2019;5(1):63-83 (In Russian)]. DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-5

Pavel K. Mikaelyan,
Alexey L. Loktionov,
Natalya A. Bystrova,
Peter M. Nazarenko

**Pharmacological correction of immune and metabolic disorders
in acute biliary pancreatitis of varying severity**

Kursk State Medical University,
3 K. Marx St., Kursk, 305041, Russia

Corresponding author: Pavel K. Mikaelyan (paul_keropoff@mail.ru)

Abstract

Background: The incidence of acute pancreatitis is up to 40 cases per 100,000 adult population per year, including about 10-15% of patients with severe forms of this disease, and mortality reaching up to 80%. **The aim of the study:** to establish the pharmacological effectiveness of the combined use of immunomodulators, antioxidants and membrane protectors in acute biliary pancreatitis of varying severity in the experiment and clinic. **Materials and methods:** Acute pancreatitis was modeled in Wistar rats. Before and after the introduction of combinations of drugs, indicators of the immune status and parameters of the oxidative system were evaluated. 72 patients of Kursk City Hospital No. 4 were clinically examined and treated with minimally invasive surgical methods in combination with pharmacotherapy, using Polyoxidonium, Emoxipine and Essentiale N. The blood levels of cytokines, complement system parameters, and oxidant system were evaluated. **Results:** It was experimentally established that in relation to the mild form of acute pancreatitis, the changes were completely corrected by combinations of Ferrovir, Mexidol and Phosphogliv or Polyoxidonium, Emoxipine and Essentiale N, and with medium and high severity, pronounced immunometabolic disturbances were observed, which were not effectively corrected with the proposed combinations. Clinically, with mild, to a lesser extent, with a medium form of acute biliary pancreatitis, a more pronounced pharmacological efficacy of a combination of Polyoxidonium, Emoxipine and Essentiale N. was observed. **Conclusion:** The combination of Polyoxidonium, Emoxipine and Essentiale N in experimental acute pancreatitis of varying severity in the correction of immune and metabolic disorders was most effective. In patients with acute pancreatitis of biliary etiology of mild, to a greater extent with medium severity, in plasma, there was found an increase in the level of pro-, anti-inflammatory cytokines, metabolic activity of peripheral blood neutrophils, activation of lipid peroxidation, a decrease in the content of C3-and C4-complement components, phagocytic activity of blood neutrophils. In a medium degree of severity, a further increase in the con-

tent of IL-10, the activity of superoxide dismutase, catalase, a decrease in the levels of IL-2, IL-1Ra were observed. The inclusion in the treatment of patients with acute pancreatitis of biliary etiology of mild severity of a combination of polyoxidonium, emoxy-pine with Essentiale N has completely normalized changes in immune and oxidant parameters. In the medium severity the used scheme has corrected totally 78.4% of the laboratory immunometabolic parameters.

Keywords: acute biliary pancreatitis; immune disorders; oxidative disorders; immunomodulators; antioxidants; membrane protectors

Введение. Частота встречаемости ОП до 40 случаев в год на 100,000 взрослого населения, в составе которых около 10-15% больных с тяжелыми формами этого заболевания. Летальность от ОП колеблется на уровне 30%, в то же время при тяжелых случаях может составлять до 80% от числа заболевших. Очевиден тот факт, что ОП является результатом воздействия повреждающих факторов и взаимодействия местных и системных адаптивных реакций организма со стороны иммунной, нервной и эндокринной систем. При этом, происходящие иммунометаболические сдвиги трудно охарактеризовать, анализируя только модели ОП на животных, либо оценивая иммунные и метаболические показатели у больных. Однако экспериментальные исследования предполагают, что прогноз ОП напрямую зависит от степени некроза поджелудочной железы, интенсивности мультисистемной органной недостаточности, обусловленной ССВО. Наибольшее число летальных исходов наблюдается в ранней фазе заболевания, в связи с развитием панкреатогенного шока, и в поздней фазе заболевания, в связи с развитием гнойных осложнений. В этой связи, основу фармакотерапии ОП должно составлять не только понимание его патогенетических механизмов, но и своевременная профилактика развития тяжелых, осложненных форм, связанных либо с избыточной активацией, либо с недостаточностью иммунной системы, формированием в месте воспаления метаболитов, обладающих различными эффектами на регуляторные системы организма [1-4].

В настоящее время среди факторов, обуславливающих прогрессирование и утяжеление ОП авторы выделяют следующие. Первичные – ферменты поджелудочной железы (трипсин, химотрипсин, фосфолипазу-

А₂, липазу, и т.д.). Вторичные – ферменты поджелудочной железы, активирующие калликреин-кининовую систему с образованием брадикинина, гистамина, серотонина, которые увеличивают сосудистую проницаемость, вызывают нарушения микроциркуляции, отек, микротромбозы, ишемию, гипоксию и ацидоз тканей. Третичные – макрофаги, мононуклеарные клетки и нейтрофилы, которые при развитии ССВО и гипоксии продуцируют провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6 и IL-8, TNF), фактор активации тромбоцитов, простагландины, тромбосан, лейкотриены, оксид азота. Факторы агрессии четвертого порядка – цитокины, тканевые ферменты, метаболиты, измененные в результате патологического процесса различной природы. Очевидно, что факторы агрессии третьего и четвертого порядка в основном являются продуктами клеток иммунной системы [5-8].

Одним из недостаточно изученных направлений фармакотерапии ОП является сочетанное применение иммуномодулирующей, мембранопротекторной и антиоксидантной фармакотерапии при различных по степени тяжести и этиологии формах этого заболевания. Показаниями для применения этих препаратов при ОП являются сдвиги иммунного статуса и оксидантной системы, на которые указывают многие авторы, в особенности при тяжелых формах ОП. Надо отметить, что и другие вопросы фармакотерапии ОП являются дискуссионными и требуют дополнительных методов изучения, поскольку при легких формах ОП некоторые авторы считают нецелесообразным проведение иммуномодулирующей, антиоксидантной и мембранопротекторной терапии. Кроме того, необходим пересмотр некоторых аспектов алгоритма диагностики и лечения ОП билиарной этиологии, с воз-

возможной его модификацией за счет включения в фармакотерапевтический комплекс указанных групп лекарственных средств и их комбинаций как для профилактики ранних, обусловленных ферментемией, так и поздних или инфекционных осложнений ОП [9-13].

Цель работы – установить фармакологическую эффективность комбинированного применения иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов при остром билиарном панкреатите различной степени тяжести в эксперименте и клинике.

Материалы и методы исследования. Опыты проведены на 148 здоровых половозрелых крысах Wistar, массой 215 ± 35 г. Для получения статистически значимых данных группы состояли из 18-20 животных. В контрольные и экспериментальные группы входили животные одного возраста, полученные из питомника РАМН «Столбовая». Все исследования проводили в одно и то же время суток, с 8.00 до 12.00 ч, с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986), и согласно правилам лабораторной практики РФ (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.).

1 группа крыс не получала препараты, 2 – вводили на фоне экспериментального острого панкреатита комбинацию ферровира (20 мг/кг, внутримышечно, через 24 часа, №10), мескидола (50 мг/кг внутривентриально, через 24 часа, №10) и фосфоглифа (800 мг/кг перорально в 1% крахмальной суспензии, через 24 часа, №10), 3 группе – комбинацию полиоксидония (0,03 мг внутримышечно, через 24 часа, №10), эмоксипина (1 мл 1% раствора разводили в 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида; 0,5 мл готового раствора вводили внутримышечно, через 24 часа, №10) и эссенциале Н (0,03 мл, внутривентриально, через 24 часа, №10).

Для моделирования различных по тяжести форм ОП были избраны дисциркуляторные методы. Для воспроизведения легкого ЭОП экспериментальным крысам проводили лапаротомию, затем, при помощи жидкого азота производили дозированное криогенное воздействие на одну из долей

поджелудочной железы при помощи специального аппликатора. Спустя 3 часа у 80% крыс развивался отечный ЭОП [14]. Последующий анализ результатов лабораторного обследования проводили только у тех животных, у которых по результатам патологоанатомического исследования имел место отечный ОП.

Моделирование среднетяжелой и тяжелой форм ЭОП осуществляли путем перевязки протока левой и правой доли панкреаса и трехкратной активацией прозерина через каждый час в дозе 0,2 мг/кг. При таком способе моделирования ОП морфологически наблюдалось развитие деструктивного панкреатита. Для того, чтобы добиться развития ОП средней степени тяжести производили перевязку только одного из протоков поджелудочной железы. В то время как для моделирования тяжелой формы деструктивного ЭОП производили перевязку двух имеющихся протоков поджелудочной железы с последующим введением прозерина. Моделирование ЭОП производили за 5 суток до забоя, поскольку в ранее проводимых исследованиях установлено наличие максимально выраженных изменений иммунного и оксидантного статусов на 5 сутки после моделирования ОП.

Всех крыс с ЭОП (легкой, средней и тяжелой степени тяжести) делили на 3 группы: 1 – без лечения 2 – с применением комбинации ферровира (20 мг/кг, в/м каждые 24 ч, №10), мескидола (50 мг/кг в/б каждые 24 часа, №10) и фосфоглифа (800 мг/кг п/о в 1% крахмальном растворе каждые 24 ч, №10) и 3 – с применением комбинации полиоксидония (0,03 мг в/м каждые 24 ч, №10), эмоксипина (1 мл 1% раствора в 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида; 0,5 мл готового раствора вводили в/м каждые 24 ч, №10) и эссенциале Н (0,03 мл, в/б каждые 24 ч, №10). В качестве контроля исследовали лабораторные показатели у 15 здоровых крыс.

Иммунизацию крыс осуществляли введением в брюшную полость эритроцитов барана (ЭБ) из расчета 108 клеток на 1 кг массы. Через 5 дней после инициации определяли выраженность гуморального иммунного ответа (ГИО) по числу иммунных ан-

тителообразующих клеток (АОК) в селезенке. О выраженности гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на ЭБ судили по разнице масс (PM) регионарного и контрлатерального лимфатических узлов через 24 часа после введения разрешающей дозы ЭБ. Иммунизацию или сенсибилизацию животных ЭБ проводили соответственно за 5 и 6 дней до выведения животных из эксперимента. Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови оценивалась по фагоцитарному показателю (ФП), фагоцитарному числу (ФЧ) и индексу активности фагоцитоза (ИАФ). Кислородзависимую активность оценивали фотометрически в реакции восстановления нитросинего тетразолия по показателям оптической плотности (mOD) в НСТ сп. (спонтанный НСТ-тест), НСТ ст. из (стимулированный неопсонизированным зимозаном НСТ-тест), НСТ ст. оз (стимулированный опсонизированным зимозаном НСТ-тест) и вычисляли коэффициенты функционального резерва – КАо (отношение опсонизированного НСТ-теста к спонтанной реакции), КАН (отношение неопсонизированного НСТ-теста к спонтанной реакции) и КО (соотношение опсонизированного и неопсонизированного НСТ-теста) [15]. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по концентрации в плазме ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА). Для оценки состояния антиоксидантной системы определяли активность каталазы с применением готовых коммерческих наборов «Cayman Chemical» (США). Общую антиокислительную активность (ОАА), определяли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА. Уровень стабильных метаболитов оксида азота (СМ_{ОН}) по реакции Грисса с применением набора для твердофазного ИФА фирмы «R&D» (Англия). Регистрация всех результатов ИФА осуществлялась при помощи микропланшетного фотометра «Sunrise», Tecan (Австрия).

С 2006 по 2014 год в хирургическом отделении ОБУЗ «Курская городская клиническая больница №4» было обследовано 72 пациента в возрасте от 24 до 60 лет с раз-

личными степенью тяжести, формами и этиологией ОП, из которых в исследование были включены 28 пациентов с острым билиарным панкреатитом (ОБП) легкой степени, получавших консервативное лечение, без операции по поводу желчнокаменной болезни и ее осложнений, 22 больных с ОБП легкой степени, в лечении которых требовалось применение малоинвазивных хирургических методик и 22 пациента с ОБП средней степени тяжести, в комплексном лечении которых для купирования осложнений панкреонекроза, лечения желчнокаменной болезни также применяли только малоинвазивные хирургические методы.

Рандомизация больных с ОП проводилась по полу, возрасту, способу лечения, сопутствующей патологии, осложнениям, длительности и этиологии заболевания.

Базисное лечение больных с различными по степени тяжести формами ОБП проводили в соответствии с утвержденными в 2015 году на Всероссийском съезде хирургов национальными клиническими рекомендациями. Лекарственная терапия, состоящая из комбинации иммуномодулятора, антиоксиданта и мембранопротектора проводилась по дополнительным показаниям, выявленным после оценки иммунных и метаболических изменений у обследуемых лиц. Обе группы больных с ОБП легкой и средней степени тяжести были разделены на 2 подгруппы, одну из которых лечили согласно национальным клиническим рекомендациям, во второй дополнительно применяли сочетание полиоксидоний (6 мг в/в капельно на 200 мл 5% раствора глюкозы каждые 48 ч, №5), эмоксипин (3% – 30 мл, в/в капельно на 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида каждые 24 ч, №10), эссенциале Н (10 мл, 500 мг, в/в капельно на 200 мл 5% раствора каждые 24 ч, №10).

Лабораторные методы исследования крови осуществлялись по стандартной методике. Изучение иммунометаболических показателей проводили в плазме крови. Уровень TNF, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-18, G-KCФ, IF α , IF γ , IL-4, IL-10, IL-1Ra, C₃, C₄-компонентов системы комплемента, фактора Н и С₁-ингибитора, определяли с помощью наборов реагентов ЗАО «Вектор Бест»

(г. Новосибирск) и ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов, выделенных из периферической крови, оценивали по фагоцитарному индексу, фагоцитарному числу и индексу активности фагоцитоза. Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали по реакции восстановления нитросинего тетразолия, спонтанного и стимулированного зимозаном с расчетом функционального резерва нейтрофилов. Для оценки состояния антиоксидантной системы определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) «Bender Medsystems» (Австрия) и каталазы «Cayman Chemical» (США). Регистрация всех результатов ИФА осуществлялась при помощи микропланшетного фотометра «Sunrise», Tecan (Австрия).

В экспериментальных исследованиях достоверность наблюдавшихся при действии исследованных препаратов изменений параметров, как абсолютных, так и в природных от исходного уровня, определяли разностным методом описательной статистики с нахождением средних значений сдвигов (M), средней ошибки средней арифметической ($\pm m$) и вероятности возможной ошибки (p), рассчитанной с использованием t -test для групп с различной дисперсией. Различия оценивали, как достоверные, при $p=0,05$. Для расчетов использовали программу для статистического анализа Microsoft Excel 7.0.

В клинических исследованиях статистическую обработку результатов исследования у пациентов, страдающих ОП и существенность различий производили по U -критерию [16]. Статистически значимыми считали различия с $p=0,05$. Кроме того, определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Степень расстройств для некоторых лабораторных показателей, коэффициент диагностической ценности, формулу расстройств рассчитывали по формулам А.М. Земскова и др. (2008). Для каждой схемы лечения вычисляли собственные корригирующие эффекты препарата, а затем – сумму показателей степеней коррекции [17].

Результаты и их обсуждение. Экспериментальные исследования, проведенные на крысах Вистар, позволили установить,

что у животных с легкой степенью тяжести ЭОП установлена супрессия формирования гуморальной (снижение иммунных АОК в селезенке) и клеточной форм иммунного ответа (снижение РК и РМ регионарного и контралатерального лимфатических узлов). Отмечалось также угнетение показателей фагоцитарной с одновременным повышением кислородзависимой активности полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови (в НСТ-тестах спонтанном и стимулированном неопсонизированным и опсонизированным зимозаном, коэффициентов КАН, КАо) (таблица 1).

Ряд работ, проведенных другими авторами указывали, что метаболические нарушения имеют место только при деструктивных формах ОП [18]. Однако настоящая работа позволяет утверждать, что метаболические нарушения различной степени тяжести наблюдаются в том числе уже при легкой форме ЭОП. Обнаружена активация процессов перекисного окисления липидов (повышение МДА и АГП), незначительное повышение SM_{NO} при отсутствии изменений активности каталазы и ОАА (таблица 1).

В качестве сочетаний иммуномодулятора, мембранопротектора и антиоксиданта были избраны препараты, имеющие эффективный опыт в эксперименте и клинике при различных заболеваниях гепатопанкреатобилиарной системы, первая из таких комбинаций – ферровир, мексидол, фосфоглив, вторая – полиоксидоний, эмоксипин и эссенциале Н [2].

Применение у животных с легким ЭОП ферровира, мексидола и фосфоглива нормализовало развитие гуморальной, корригировало (но не до уровня интактных) формирование клеточной (РМ, РК) формы иммунного ответа, полностью нормализовало функциональную активность нейтрофилов периферической крови и оксидантные показатели (таблица 1).

Применение полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н нормализовало параметры гуморальной и клеточной форм иммунного ответа, функциональную активность гранулоцитов периферической крови, оксидантные показатели, содержание SM_{NO} (таблица 1).

Таблица 1

Иммуномодулирующая и мембранопротекторная терапия экспериментального острого панкреатита легкой степени тяжести

Table 1

Immunomodulatory and membrane-protective therapy of experimental acute pancreatitis of mild severity

Показатель	Единицы измерения	1	2	3	4
		Контрольная группа	ЭОП легкой степени тяжести		
			Без препаратов	Ферровир + мексидол + фосфоглив	Полиоксидоний + эмоксипин + эссенциале Н
АОК	тыс./селезен.	26,4±2,1	8,2±1,5 ^{*1}	27,2±0,7 ^{*2}	26,0±1,1 ^{*2}
РМ	Мг	2,43±0,02	0,43±0,03 ^{*1}	1,56±0,02 ^{*1,2}	2,47±0,01 ^{*2}
РК	10 ⁶ лимфоцитов	1,81±0,03	0,51±0,05 ^{*1}	1,03±0,13 ^{*1,2}	1,93±0,05 ^{*2}
ФП	%	77,5±2,6	63,3±2,3 ^{*1}	66,2±1,4 ^{*1}	79,1±2,2 ^{*2}
ФЧ	абс.	2,18±0,03	1,8±0,09 ^{*1}	1,99±0,19 ^{*2}	2,31±0,09 ^{*2}
ИАФ	—	1,62±0,09	1,14±0,04 ^{*1}	1,31±0,23 ^{*2}	1,82±0,23 ^{*2}
НСТ-сп.	mOD	0,85±0,04	1,2±0,03 ^{*1}	0,81±0,05 ^{*2}	0,91±0,06 ^{*2}
НСТ-ст. н/з	mOD	1,31±0,03	2,6±0,02 ^{*1}	1,26±0,07 ^{*2}	1,38±0,05 ^{*2}
НСТ-ст. о/з	mOD	1,6±0,07	2,7±0,06 ^{*1}	1,55±0,04 ^{*2}	1,7±0,08 ^{*2}
КАн	—	1,54±0,02	2,17±0,03 ^{*1}	1,55±0,01 ^{*2}	1,51±0,01 ^{*2}
КАо	—	1,88±0,01	2,25±0,07 ^{*1}	1,91±0,03 ^{*2}	1,86±0,02 ^{*2}
КО	—	1,22±0,03	1,03±0,02 ^{*1}	1,23±0,03 ^{*2}	1,23±0,02 ^{*2}
АГП	усл. ед.	0,37±0,03	0,46±0,03 ^{*1}	0,25±0,06 ^{*2}	0,35±0,04 ^{*2}
МДА	мкмоль/л	1,76±0,07	4,86±0,02 ^{*1}	1,71±0,02 ^{*2}	1,69±0,01 ^{*2}
Каталаза	мкат/л	12,1±0,31	11,9±0,21	12,6±0,08	11,6±0,18
ОАА	%	47,9±0,55	48,1±0,65	41,5±0,06	47,6±0,56
СМ _{NO}	мкмоль/л	1,75±0,09	2,77±0,04 ^{*1}	1,89±0,12 ^{*2}	1,69±0,03 ^{*2}

При моделировании ЭОП средней степени тяжести у крыс обнаружено более выраженное, по сравнению с легкой формой ЭОП, снижение количества иммунных АОК в селезенке, РМ и РК регионарного и контралатерального лимфатических узлов, показателей фагоцитоза (ФП, ФЧ, ИАФ), повышение параметров кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови, одного из показателей функционального резерва нейтрофилов периферической крови – КАН, на фоне снижения коэффициента опсонизации (КО) и нормального функционального резерва на опсонизированный зимозан – КАо. Выявлена более выраженная активация процессов ПОЛ (повышение АГП, МДА), снижение активности каталазы, ОАА. Повышение концентрации стабильных метаболитов NO также позволяет предположить более значимую активацию процессов перекисного окисления липидов (таблица 2).

Сочетание ферровира, мексидола и фосфоглива нормализовало количество иммунных АОК в селезенке крыс, корригировало процессы фагоцитоза (ФП, ФЧ, ИАФ), содержание продуктов ПОЛ, активность каталазы, ОАА, повышало в плазме крови уровень $СМ_{NO}$, но не влияло на показатели, характеризующие клеточный иммунитет, кислородзависимую активность нейтрофилов периферической крови (таблица 2).

Комбинация полиоксидония, эмоксипина и эссенаицле Н нормализовала число иммунных АОК в селезенке, показатели фагоцитоза, корригировало, но не до нормы РМ и РК регионарного и контралатерального лимфатических узлов, НСТ-ст. неопсонизированным зимозаном, содержание в плазме крови промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, ОАА. При этом, имело место повышение резервов функциональной активности нейтрофилов периферической крови, судя по увеличению коэффициентов КАН и КАо,

повышалась активность каталазы и уровень стабильных метаболитов оксида азота (таблица 2).

В сравнении с другими экспериментальными группами при моделировании тяжелого ЭОП оказались максимально сниженными параметры адаптивных форм иммунного ответа (АОК, РМ и РК), фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов крови, активности каталазы и ОАА, на фоне наиболее существенного повышения кислородзависимого метаболизма сегментоядерных клеток и интенсивности процессов перекисного окисления липидов. При этом, из всех коэффициентов активности гранулоцитов крови повышенным был только КАо, в связи со значительно разницей между НСТ-ст о/з и НСТ-сп. тестами (таблица 3).

Введение экспериментальным животным с тяжелой формой ЭОП ферровира, мексидола и фосфоглива не влияло на сниженные показатели гуморальной и клеточной форм иммунного ответа, титр продуктов ПОЛ, ОАА, корригировало параметры функциональной активности нейтрофилов периферической крови, активность каталазы, титр стабильных метаболитов NO в плазме (таблица 3).

Ни один из исследованных иммунных и оксидантных показателей не удалось нормализовать при введении сочетания полиоксидония, эмоксипина и эссенаицле Н. Применение этой комбинации при тяжелом ЭОП корригировало, но не до уровня нормы адаптивные формы иммунного ответа (АОК, РМ, РК), ФЧ, ИАФ, НСТ-сп. тест и стимулированные опсонизированным и неопсонизированным зимозаном, концентрацию МДА и АГП, активность каталазы, ОАА и уровень $СМ_{NO}$. При этом, позитивным, на наш взгляд сдвигом оказалось повышение резервов функциональной активности нейтрофилов периферической крови (КАо, КО) (таблица 3).

Таблица 2

Влияние комбинации полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н на иммунные и оксидантные показатели при экспериментальном остром панкреатите средней степени тяжести

Table 2

Effect of a combination of Polyoxidonium, Emoxipine and Essentiale H on immune and oxidant parameters in experimental acute pancreatitis of moderate severity

Показатель	Единицы измерения	1	2	3	4
		Контрольная группа	ЭОП средней степени тяжести		
			Без препаратов	Ферровир + мексидол + фосфоглив	Полиоксидоний+эмоксипин+эссенциале Н
АОК	тыс./селезен.	26,4±2,1	7,7±1,8 ^{*1}	26,2±1,1 ^{*2}	26,2±1,3 ^{*2}
РМ	мг	2,43±0,02	0,24±0,01 ^{*1}	0,51±0,04 ^{*1}	1,51±0,02 ^{*1,2}
РК	10 ⁶ лимфоцитов	1,81±0,03	0,11±0,03 ^{*1}	0,15±0,03 ^{*1}	0,71±0,06 ^{*1,2}
ФП	%	77,5±2,6	60,1±1,8 ^{*1}	67,1±2,2 ^{*1,2}	75,3±4,1 ^{*2,3}
ФЧ	абс.	2,18±0,03	1,4±0,18 ^{*1}	1,85±0,11 ^{*1,2}	2,35±0,21 ^{*2,3}
ИАФ	—	1,62±0,09	0,84±0,03 ^{*1}	1,24±0,02 ^{*1,2}	1,77±0,06 ^{*2,3}
НСТ-сп.	mOD	0,85±0,04	2,1±0,04 ^{*1}	2,13±0,15 ^{*1}	1,13±0,15 ^{*1-3}
НСТ-ст. н/з	mOD	1,31±0,03	3,74±0,06 ^{*1}	3,22±0,16 ^{*1}	2,18±0,13 ^{*1-3}
НСТ-ст. о/з	mOD	1,6±0,07	3,87±0,02 ^{*1}	3,77±0,06 ^{*1}	2,23±0,15 ^{*1-3}
КАн	—	1,54±0,02	1,78±0,02 ^{*1}	1,51±0,02 ^{*2}	1,92±0,03 ^{*1,3}
КАо	—	1,88±0,01	1,84±0,04	1,77±0,06	1,97±0,07 ^{*1-3}
КО	—	1,22±0,03	1,03±0,06 ^{*1}	1,17±0,05 ^{*2}	1,02±0,02 ^{*1,3}
АГП	усл. ед.	0,37±0,03	7,20±0,07 ^{*1}	5,44±0,04 ^{*1,2}	1,32±0,08 ^{*1-3}
МДА	мкмоль/л	1,76±0,07	19,11±1,93 ^{*1}	15,4±1,33 ^{*1,2}	11,14±1,79 ^{*1-3}
Каталаза	мкат/л	12,1±0,31	4,0±1,8 ^{*1}	6,5±0,2 ^{*1,2}	18,5±1,2 ^{*1-3}
ОАА	%	47,9±0,55	21,1±1,5 ^{*1}	24,2±0,22 ^{*1,2}	34,12±0,12 ^{*1-3}
СМ _{NO}	мкмоль/л	1,75±0,09	2,5±0,1 ^{*1}	3,02±0,03 ^{*1,2}	3,81±0,01 ^{*1-3}

Таблица 3

Влияние комбинации полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н на иммунные и оксидантные показатели при экспериментальном остром панкреатите тяжелой степени

Table 3

Effect of a combination of Polyoxidonium, Emoxipine and Essentiale N on immune and oxidant parameters in experimental acute pancreatitis of severe degree

Показатель	Единицы измерения	1	2	3	4
		Контрольная группа	ЭОП тяжелой степени		
			Без препаратов	Ферровир + мексидол + фос-фоглив	Полиоксидоний + эмоксипин + эссенциале Н
АОК	тыс./селезен.	26,4±2,1	5,7±1,5 ^{*1}	5,5±1,2 ^{*1}	16,2±1,1 ^{*1-3}
РМ	мг	2,43±0,02	0,14±0,02 ^{*1}	0,1±0,01 ^{*1}	0,8±0,01 ^{*1-3}
РК	10 ⁶ лимфоцитов	1,81±0,03	0,06±0,03 ^{*1}	0,03±0,01 ^{*1}	0,11±0,02 ^{*1-3}
ФП	%	77,5±2,6	50,3±2,8 ^{*1}	59,2±1,2 ^{*1,2}	63,3±2,1 ^{*1,2}
ФЧ	абс.	2,18±0,03	1,1±0,08 ^{*1}	1,8±0,11 ^{*1,2}	1,7±0,21 ^{*1,2}
ИАФ	—	1,62±0,09	0,55±0,02 ^{*1}	1,06±0,09 ^{*1,2}	1,07±0,11 ^{*1,2}
НСТ-сп.	mOD	0,85±0,04	3,5±0,08 ^{*1}	2,53±0,12 ^{*1,2}	2,13±0,15 ^{*1-3}
НСТ-ст. н/з	mOD	1,31±0,03	5,74±0,16 ^{*1}	4,13±0,11 ^{*1,2}	3,23±0,31 ^{*1-3}
НСТ-ст. о/з	mOD	1,6±0,07	7,82±0,17 ^{*1}	6,87±0,12 ^{*1,2}	5,54±0,28 ^{*1-3}
КАн	—	1,54±0,02	1,64±0,01 ^{*1}	1,63±0,01 ^{*1}	1,51±0,01 ^{*1,2}
КАо	—	1,88±0,01	2,23±0,08 ^{*1}	2,72±0,03 ^{*1,2}	2,6±0,05 ^{*1,2}
КО	—	1,22±0,03	1,36±0,04	1,67±0,05 ^{*1,2}	1,7±0,03 ^{*1,2}
АГП	усл. ед.	0,37±0,03	17,40±0,04 ^{*1}	16,99±0,23 ^{*1}	4,51±0,03 ^{*1-3}
МДА	мкмоль/л	1,76±0,07	29,1±2,91 ^{*1}	30,1±2,54 ^{*1}	17,14±1,99 ^{*1-3}
Каталаза	мкат/л	12,1±0,31	2,0±1,4 ^{*1}	2,6±1,0 ^{*1,2}	8,5±1,0 ^{*1-3}
ОАА	%	47,9±0,55	10,0±1,2 ^{*1}	11,1±0,13 ^{*1}	17,22±0,14 ^{*1,2}
СМ _{NO}	мкмоль/л	1,75±0,09	0,5±0,3 ^{*1}	0,76±0,03 ^{*1,2}	0,81±0,05 ^{*1,2}

При оценке матрицы множественных корреляций иммунных и оксидантных показателей при ЭОП легкой степени тяжести обнаружены отрицательные корреляционные связи между показателями адаптивных форм иммунного ответа и процессами фагоцитоза, между кислородзависимой активностью нейтрофилов периферической крови и оксидантными показателями обнаружены положительные достоверные корреляционные связи. Активность каталазы при легкой степени тяжести ЭОП достоверно не коррелировала с показателями иммунного статуса. Суммарно между параметрами иммунитета и оксидантного статуса выявлено 48 достоверных корреляций.

При ЭОП средней степени тяжести суммарное количество корреляций было 43. Показатели гуморальной, клеточной форм иммунного ответа и продукты перекисного окисления липидов (МДА и АГП) были связаны отрицательными корреляционными связями, а активность каталазы и ОАА – положительными. Метаболическая активность нейтрофилов периферической крови имела положительные корреляционные связи с продуктами ПОЛ и отрицательные – с активностью каталазы и ОАА. Титр стабильных метаболитов NO не коррелировал с параметрами врожденного и адаптивного иммунитета.

При моделировании ЭОП тяжелой степени коррелировали все показатели иммунной и оксидантной систем (50 достоверных корреляций). При этом, положительные достоверные корреляционные связи, как и при ЭОП средней степени тяжести, выявлены между гуморальной, клеточной формами иммунного ответа, процессами фагоцитоза и активностью каталазы, ОАА, а также уровнем SM_{NO} . Отрицательные корреляционные связи выявлены между антиоксидантными показателями и метаболической активностью нейтрофилов периферической крови, но положительные связи кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови с содержанием продуктов перекисного окисления липидов.

Таким образом, если в отношении легкой формы ОП изменения минимальные и полностью корректируются комбинациями

ферровира, мексидола и фосфоглива или полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н, то при ОП средней и тяжелой степенях наблюдаются более выраженные иммунометаболические нарушения, недостаточно эффективно корректируемые предложенными комбинациями лекарственных средств, что согласуется с результатами, полученными другими исследователями [19-21].

Клинические исследования проведены у небольшой группы пациентов с острым панкреатитом билиарной этиологии. В день госпитализации все больные с ОП билиарной этиологии легкой степени, получавшие консервативное лечение, предъявляли жалобы на боли в верхних отделах живота опоясывающего характера, диспептические расстройства, выраженную слабость. При обследовании у лиц с ОП билиарной этиологии легкой степени тяжести, не нуждавшихся в операции, дыхательных и гемодинамических расстройств не было, при пальпации живота отмечались боли и напряжение в эпигастрии, у 13 человек (6 больных в группе, получавшей базисное лечение и 7 пациентов, дополнительно получавших полиоксидоний, эмоксипин и эссенциале Н) пальпировалось дно желчного пузыря. Симптомы перитонита у всех больных были отрицательные.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости микрохолецистолиз отмечался у 21 пациента (10 больных, получавших базисное лечение и 11 пациентов, получавших иммуномодулирующую, антиоксидантную и мембранопротекторную терапию), крупные конкременты обнаружены у 7 пациентов (3 и 4 пациента в соответствующих группах). В 12 (по 6 больных в каждой группе) из 28 случаев выявлены признаки острого холецистита, у остальных – признаки хронического холецистита. Признаки желчной гипертензии у обследуемых не определялись. Увеличение размеров поджелудочной железы по сравнению с нормой отмечалось в 1,2-1,3 раза у всех больных. При фиброгастроуденоскопии у 28 больных в двенадцатиперстной кишке были обнаружены следы желчи, что косвенно свидетельствовало о проходимости желчных протоков, а у 23 (10 в группе, ле-

чившейся в соответствии с НКР, 13 – в группе, дополнительно получавшей иммуномодулятор, мембранопротектор и антиоксидант) – обнаружены явления папиллита и косвенные признаки панкреатита. В 8 случаях (по 4 пациента каждой группы) большой сосочек двенадцатиперстной кишки располагался в парапапиллярном дивертикуле.

Учитывая отсутствие осложнений желчнокаменной болезни, больным этой группы проводилось только медикаментозное лечение, а хирургические вмешательства были выполнены – в отсроченном порядке после купирования симптомов острого воспаления поджелудочной железы [22]. Летальных исходов не было.

При поступлении в клинику у всех пациентов с ОП легкой степени тяжести билиарной этиологии обнаружено значительное повышение в плазме крови уровня провоспалительных цитокинов, противовоспалительного IL-4, кислородзависимой активности полиморфноядерных лейкоцитов в спонтанном и стимулированном НСТ-тесте, концентрации промежуточных и конечных продуктов ПОЛ, общей антиокислительной активности плазмы крови, снижение концентрации C₃- и C₄-компонентов комплемента, количества фагоцитирующих гранулоцитов и числа поглощенных ими частиц (снижение ФП, ФЧ), при нормальном уровне IL-10, нормальной активности ферментов антиоксидантной защиты (СОД и каталазы).

Стандартное медикаментозное лечение больных с билиарной этиологией ОП легкой степени тяжести корригировало содержание в плазме крови TNF, IL-6, IL-4, C₄-компонента комплемента, не влияло на уровень IL-1β, IL-8, G-КСФ, C₃-компонента комплемента, ОАА, повышало концентрацию IL-10, уровень продуктов перекисного окисления липидов. В сравнении с исходными показателями и здоровыми донорами стандартное лечение снижало функциональную активность нейтрофилов периферической крови.

Включение в терапию пациентов с легкой степенью тяжести ОП билиарной этиологии сочетания полиоксидония,

эмоксипина и эссенциале Н по сравнению со стандартным лечением нормализовало концентрацию TNF, IL-6, IL-8, IL-4, параметры функциональной активности нейтрофилов периферической крови, содержание промежуточных и конечных продуктов ПОЛ, ОАА, корригировало содержание G-КСФ, уровень C₄-компонента системы комплемента.

Все пациенты этой группы были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Купирование болевого синдрома на фоне консервативной инфузионной и спазмолитической терапии наблюдалось в течение суток с момента начала лечения, что позволило воздержаться от активной хирургической тактики у пациентов данной группы с легким ОБП. Сроки лечения в стационаре у больных, получавших базисное лечение (в соответствии с национальными клиническими рекомендациями) составляли от 7 до 14 суток, что напрямую зависело от сроков купирования клинической симптоматики и инструментальных (данные УЗИ и КТ) признаков нормализации размеров поджелудочной железы, отсутствия развития осложнений. В группе больных, получавших сочетание полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н сроки госпитализации составили от 6 до 9 суток, так как купировать воспаление в поджелудочной железе удавалось добиться в более короткие сроки. Видеолапароскопическая холецистэктомия всем больным выполнялась в отсроченном периоде после нормализации клинических, лабораторных и инструментальных показателей.

При поступлении в стационар все пациенты с ОП билиарной этиологии легкой степени (22 человека), оперированные по поводу желчнокаменной болезни и ее осложнений в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [22, 23], по сравнению с предыдущей группой предъявляли жалобы на более выраженные боли в верхних отделах живота опоясывающего характера, тошноту, рвоту, выраженную слабость. Объективно при осмотре обращали на себя внимание резкие боли и напряжение при пальпации верхних отделов живота. У 18 пациентов при пальпации

определялось напряженное болезненное дно желчного пузыря. Симптомы перитонита на момент осмотра были отрицательные.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости микрохолецистолитиаз диагностирован у 17 пациентов (8 больных, получавших лечение согласно НКР и 9 больных, дополнительно получавших сочетание полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н), крупные конкременты желчного пузыря обнаружены у 5 (3 и 2 соответственно в изученных подгруппах). Из 22 больных у 9 человек (5 и 4 пациентов, соответственно получавших базисное лечение, либо в сочетании с иммуномодулятором, антиоксидантом и мембранопротектором) по данным ультразвукового исследования были выявлены признаки острого холецистита, в других 13 случаях (7 пациентов, лечившихся по НКР и 6 больных, дополнительно получавших сочетание полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н) стенка желчного пузыря была не изменена. В 11 случаях (у 5 пациентов, получавших базисное лечение и у 6, получавших дополнительно полиоксидоний, эмоксипин, эссенциале Н) наблюдалась желчная гипертензия I-II типа. Со стороны поджелудочной железы у всех больных имело место увеличение размеров поджелудочной железы по сравнению с нормой в 1,5-1,6 раза.

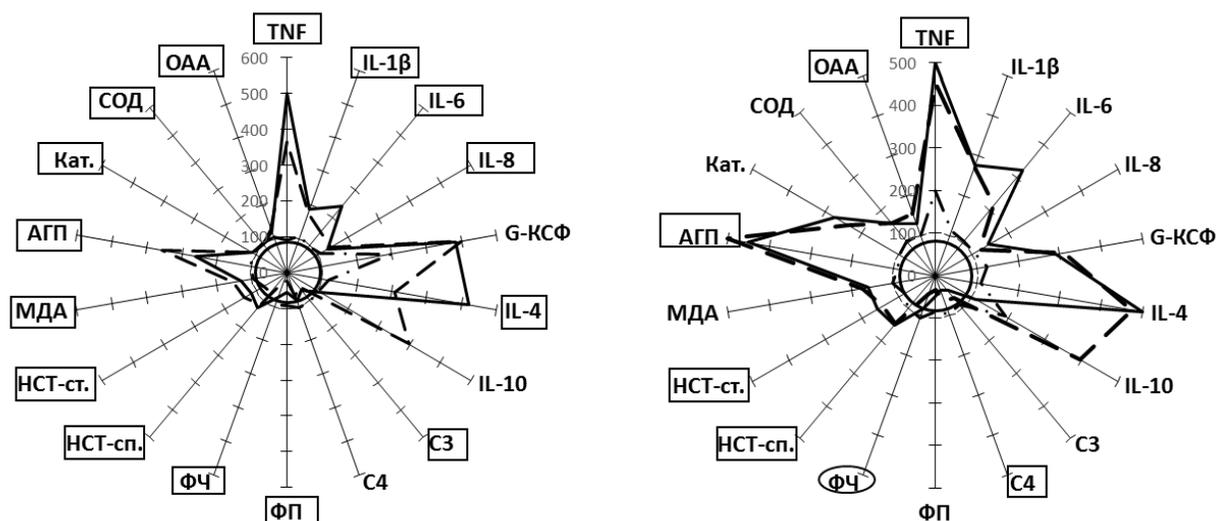
Эндоскопически в 4 случаях (по 2 пациента каждой подгруппы) был обнаружен вклиненный камень большого сосочка двенадцатиперстной кишки, ввиду чего была произведена экстренная эндоскопическая папиллотомия на конкременте с последующей ретроградной холангиографией, во всех остальных случаях выполняли антеградные вмешательства на внепеченочных желчных путях. У 18 пациентов (10 в подгруппе, лечившейся согласно НКР и 8 больных, дополнительно получавших сочетание иммуномодулятора, мембранопротектора и антиоксиданта) обнаружены явления папиллита и косвенные признаки панкреатита. У 4 пациентов большой сосочек двенадцатиперстной кишки визуально был не изменен.

У больных с ОП легкой степени тяжести билиарной этиологии, для лечения ко-

торых помимо медикаментозного лечения было необходимо применение малоинвазивных хирургических методов лечения желчнокаменной болезни, до операции установлено более значимое по сравнению с предыдущей группой повышение в плазме крови провоспалительных (TNF, IL-1 β , IL-6, IL-8, G-КСФ), IL-4, кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови, снижение концентрации C₃- и C₄-компонентов системы комплемента, ФП, ФЧ, нормальный уровень IL-10 и НСТ-сп.

При оценке метаболических показателей также, как и в предыдущей группе обнаружено повышение продуктов перекисного окисления липидов (МДА и АГП), но в отличие от группы больных, которые получали только медикаментозную терапию, наблюдалось повышение активности каталазы и СОД, а также ОАА (рисунок 1).

В связи с отсутствием клинически значимых эффектов от консервативного лечения у больных этой группы потребовалось применение методик малоинвазивной хирургии. Лапароскопическая холецистэктомия, интраоперационная антеградная холангиография выполнена 11 больным (5 получавшим стандартное лечение, 6 – получавшим дополнительно полиоксидоний, эмоксипин и эссенциале Н). Аналогичная операция в сочетании с антеградной эндоскопической папиллосинктеротомией – еще 5 больным (2 больным, получавшим стандартное лечение и 3, дополнительно получавшим иммунокорректирующую и метаболическую терапию). В 2 случаях (по одному больному в каждой группе) выполнялась эндоскопическая папиллосфинктеротомия, ретроградная холангиография, литоэкстракция, а еще у 2 больных это вмешательство было первым этапом, затем выполнялась лапароскопическая холецистэктомия. Диапевтические методы, включавшие чрескожную чреспеченочную холангиостомию, либо холецистостомию, выполнены еще 2 пациентам (по одному в каждой группе).



Обозначения:

1 – радиус окружности – показатели здоровых доноров, 2 – ——— – показатели больных ОБП легкой и средней степени тяжести до лечения; 3 – — — — – показатели больных с ОБП легкой и средней степени тяжести после стандартного лечения; 4 – — · — – показатели больных с ОБП легкой и средней степени тяжести после стандартного лечения + полиоксидоний, эмоксипин, эссенциале Н; 5 – ○ – показатель, нормализованный стандартным лечением ($p>0,05$); 6 – □ – показатель, дополнительно нормализованный стандартным лечением + полиоксидоний, эмоксипин, эссенциале Н ($p>0,05$)

Keys:

1 – radius of a circle – indicators of healthy donors, 2 – ——— – indicators of patients with mild and moderate forms of ABP before treatment; 3 – — — — – indicators of patients with mild and moderate forms of ABP after standard treatment; 4 – — · — – indicators of patients with light and moderately severe obsculodexia after standard treatment + polyoxidonium, emoxipin, Essentiale N; 5 – ○ – indicator, normalized by standard treatment ($p>0.05$); 6 – □ – indicator, additionally normalized by standard treatment + polyoxidonium, emoxipin, Essentiale N ($p>0.05$)

Рис. 1. Изменение иммунных и метаболических показателей у больных ОБП легкой и средней степени тяжести, до и после оперативного лечения и дополнительного применения полиоксидония, эмоксипина, эссенциале Н

Fig. 1. Alteration of immune and metabolic indicators in patients with acute biliary pancreatitis of mild and moderate severity, before and after the surgical treatment and the additional application of Polyoxidonium, Emoxipin, Essentiale N

Базисное лечение больных с легкой степенью тяжести ОП билиарной этиологии в послеоперационном периоде корригировало в плазме крови концентрацию TNF, IL-6, IL-4, С₃, С₄-компонентов системы комплемента, не влияло на уровень IL-1 β , IL-8, G-КСФ, кислородзависимую активность гранулоцитов, активность ферментов антиоксидантной защиты, ОАА, но снижало ФП, ФЧ и повышало уровень IL-10, МДА и АГП (см. рисунок 1).

Включение в комплексное лечение больных с легкой степенью тяжести ОП билиарной этиологии полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н после операции нормализовало титр в крови IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4, С₃, С₄-компонентов, функциональную активность нейтрофилов, уровень МДА и АГП, активность каталазы, СОД и ОАА, в большей степени по сравнению со стандартным лечением корригировало титр TNF, G-КСФ, ФП и повышало титр ИЛ-10 (см. рисунок 1).

При сравнении значений иммунных и оксидантных показателей у пациента с легкой степенью ОП билиарной этиологии было обнаружено, что, несмотря на одинаковое общее количество измененных показателей, у лиц с билиарной этиологией ОП, получавших медикаментозное лечение, при поступлении в стационар было меньшее число показателей со II-III СР. В группе больных с легкой степенью тяжести ОП билиарной этиологии без операции количество показателей со II-III СР было 53,8%, нуждающихся в обязательной коррекции. Максимальное число показателей со II-III СР было в группе оперированных больных с легким ОП билиарной этиологии и составляло 76,9%. На фоне стандартного лечения около 60% показателей оставались на уровне до лечения. Только при дополнительном включении полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н удалось добиться практически полной нормализации указанных показателей.

Все пациенты этой группы также были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Тяжесть общего состояния, оцениваемая по шкале АРАСНЕП не превышала 6, что позволяло осуществлять

перевод больных из реанимационного отделения в хирургическое не следующий день после операции. Купирование болевого синдрома на фоне консервативной инфузионной и спазмолитической терапии наблюдалось в подгруппе, не получавшей иммунореабилитацию до 3-4 суток после операции, а в группе, дополнительно получавшей сочетание полиоксидоний, эмоксипин, эссенциале Н – через 2-3 дня после операции. Сроки лечения в стационаре у больных, получавших базисное лечение по НКР составляли от 15 до 18 дней, в группе, дополнительно получавшей иммуномодулятор, антиоксидант и мембранопротектор – от 14 до 16 дней, совпадая со сроками купирования клинической симптоматики и инструментальных признаков нормализации размеров поджелудочной железы.

Применение коэффициента ранговой корреляции Спирмена позволило установить связи между наиболее измененными лабораторными показателями и клинической симптоматикой у больных с легкой степенью тяжести ОП. Полученные данные позволяют рекомендовать для оценки динамики течения заболевания и эффективности лечения при легкой степени тяжести ОП: TNF, IL-2, IL-4, IL-10, С₃-компонент системы комплемента, МДА, активность каталазы, ОАА.

У больных с ОП билиарной этиологии средней степени тяжести, при поступлении в стационар отмечался стойкий болевой синдром, плохо купируемый применением анальгетиков и спазмолитиков. Все пациенты предъявляли жалобы на резкие боли в верхних отделах живота опоясывающего характера, тошноту, рвоту, выраженную слабость. Объективно общее состояние больных этой группы было не выше среднетяжелого, а явления транзиторной органной недостаточности, оцениваемой по шкале АРАСНЕП имели место не более 48 часов, что потребовало проведения интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения. При пальпации живота – резкие боли и напряжение определялись в эпигастрии, у 22 пациентов пальпировалось дно желчного пузыря и инфильтрат в области эпигастрия.

При УЗИ обнаружен микрохолецистолитиаз у 20 лиц, крупные конкременты обнаружены у 2 лиц. Из 22 пациентов у 4 человек были выявлены признаки острого холецистита, у других больных диагностирован хронический холецистит (поровну в каждой из подгрупп пациентов). В 12 случаях наблюдалась желчная гипертензия I-II типа (поровну в каждой подгруппе). Со стороны поджелудочной железы ультразвуком выявлено увеличение размеров по сравнению с нормой было в 1,7 раза, нечеткость и размытость ее контуров наблюдалась у 20 лиц, у всех больных этой группы были обнаружены экссудативные скопления брюшной полости, в 11 случаях в послеоперационном периоде – развитие парапанкреатического инфильтрата.

Эндоскопически у 4 больных диагностирован вклиненный камень большого сосочка двенадцатиперстной кишки, поэтому была выполнена экстренная эндоскопическая папиллосфинктеротомия на конкременте, с последующей ретроградной холангиографией (по 2 пациента в подгруппе, лечившейся по НКР и дополнительно получавших сочетание полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н). У 15 больных обнаружены явления папиллита и косвенные признаки панкреатита (8 и 7 больных в обследуемых подгруппах соответственно). У 7 пациентов большой сосочек двенадцатиперстной кишки визуально был не изменен (3 и 4 пациента соответственно).

Объем оперативных вмешательств при ОБП средней степени тяжести был представлен: видеолaparоскопической холецистэктомией в сочетании с антеградной холангиографией – у 12 больным (5 в подгруппе, получавшей лечение по НКР и 7 – дополнительно получавшим полиоксидоний, эмоксипин и эссенциале Н). Такая же операция в сочетании с антеградной папиллосфинктеротомией выполнена еще 4 больным (по 2 в каждой подгруппе). Эндоскопическая папиллосфинктеротомия, ретроградная холангиография, литоэкстракция 2 пациентам, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, ретроградная холангиография, литоэкстракция, а в последующем лапароско-

пическая холецистэктомия – 2 больным, чрескожная чреспеченочная холангиостомия, либо холецистостомия – 2 пациентам (поровну в каждой подгруппе больных).

У больных с ОП билиарной этиологии средней степени тяжести до лечения по сравнению со здоровыми донорами выявлено повышение в плазме крови концентрации провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1 β), IL-2, IL-4, C₄-компонента комплемента, кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови и снижение – IL-1Ra, фагоцитарной активности гранулоцитов, ингибитора системы комплемента – фактора Н. Кроме того, у больных с ОП средней степени тяжести билиарной этиологии в крови оказалось повышено содержание как продуктов ПОЛ (МДА и АПП), так и активность каталазы, СОД и ОАА (см. рисунок 1).

Традиционная медикаментозная терапия в послеоперационном периоде позволила у больных с ОП билиарной этиологии средней степени тяжести полностью нормализовать ФЧ и частично титр TNF, IL-2, C₄-компонента комплемента и МДА (см. рисунок 1).

Включение в терапию комплекса полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н у больных с ОП средней степени тяжести билиарной этиологии в сравнении с традиционным лечением дополнительно нормализует TNF, содержание C₄-компонента, кислородзависимую активность нейтрофилов, концентрацию МДА и C₁-ингибитора, ОАА и повышает концентрацию ИЛ-4, фактора Н, активность каталазы и СОД (см. рисунок 1).

Подсчет показателей, измененных до терапии и скорректированных различными способами лечения, у больных с ОП средней степени тяжести билиарной этиологии позволил установить следующее: всего нарушенными было 77,8% показателей, из них со II-III СР до лечения было 66,7%. Стандартное лечение при билиарном ОП средней степени тяжести нормализовало и корригировало 14,8% показателей, при этом оставалось со II-III СР 70,4% показателей. Включение в комплексное лечение больных ОП

полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н нормализовало 49,6% показателей, корригировало 28,6%, при этом без коррекции оставалось 21,8%, из которых со II-III СР – 31,3% иммунных и оксидантных показателей.

Использование коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между лабораторными показателями и клинической симптоматикой заболевания позволило выделить наиболее информативные для их дифференциальной лабораторной диагностики: содержание в плазме крови IL-2, IL-10, С₃-компонента комплемента, ОАА.

Таким образом, становится ясно, что при ОП средней степени тяжести билиарной этиологии наблюдаются более выраженные изменения иммунных и оксидантных показателей, которые недостаточно эффективно корригируются стандартным лечением. Включение сочетания полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н эффективнее корригирует иммунометаболические изменения при ОП средней степени тяжести. Однако, комбинированное применение средств с иммуномодулирующими, антиоксидантными и мембранопротекторными эффектами при различных заболеваниях в литературе обсуждается [24, 25]. Исходя из динамики клинических и лабораторных показателей у больных с ОБП различной степени тяжести и с учетом проведения иммуномодулирующей, антиоксидантной и мембранопротекторной терапии, настоящая работа позволила модифицировать разработанный на кафедре хирургических болезней №2 лечебно-диагностический алгоритм [22] (рисунок 2).

Заключение. Комбинация ферровира, мексидола и фосфоглива при экспериментальном остром панкреатите легкой степени тяжести корригирует 13,3% и нормализует 80% исследованных лабораторных иммунных и оксидантных показателей, при средней степени тяжести соответственно – 50% и 18,7%, при тяжелой – приближает к значениям контроля. Введение полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н крысам с легкой формой острого панкреатита полностью нормализует лабораторные параметры иммунного и оксидантного статуса, при средней степени тяжести нормализует 25% и корригирует 75%, при тяжелой корригирует все изученные показатели.

Включение в комплексное лечение больных острым панкреатитом билиарной этиологии легкой степени тяжести сочетания полиоксидония, эмоксипина с эссенциале Н по сравнению со стандартным лечением полностью нормализует изменения иммунных и оксидантных показателей. При средней степени тяжести используемая схема нормализует и корригирует суммарно 78,4% лабораторных иммунометаболических параметров. Фармакологическая эффективность полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н при остром билиарном панкреатите легкой и средней степени тяжести позволяет ограничиться применением малоинвазивных хирургических методов лечения и выполнить оперативное лечение желчно-каменной болезни в отсроченном порядке, а при отсутствии позитивных эффектов указанной комбинации, являющихся показателем утяжеления течения заболевания, осуществлять ранний переход к активной тактике с применением малоинвазивных и традиционных хирургических методов лечения.

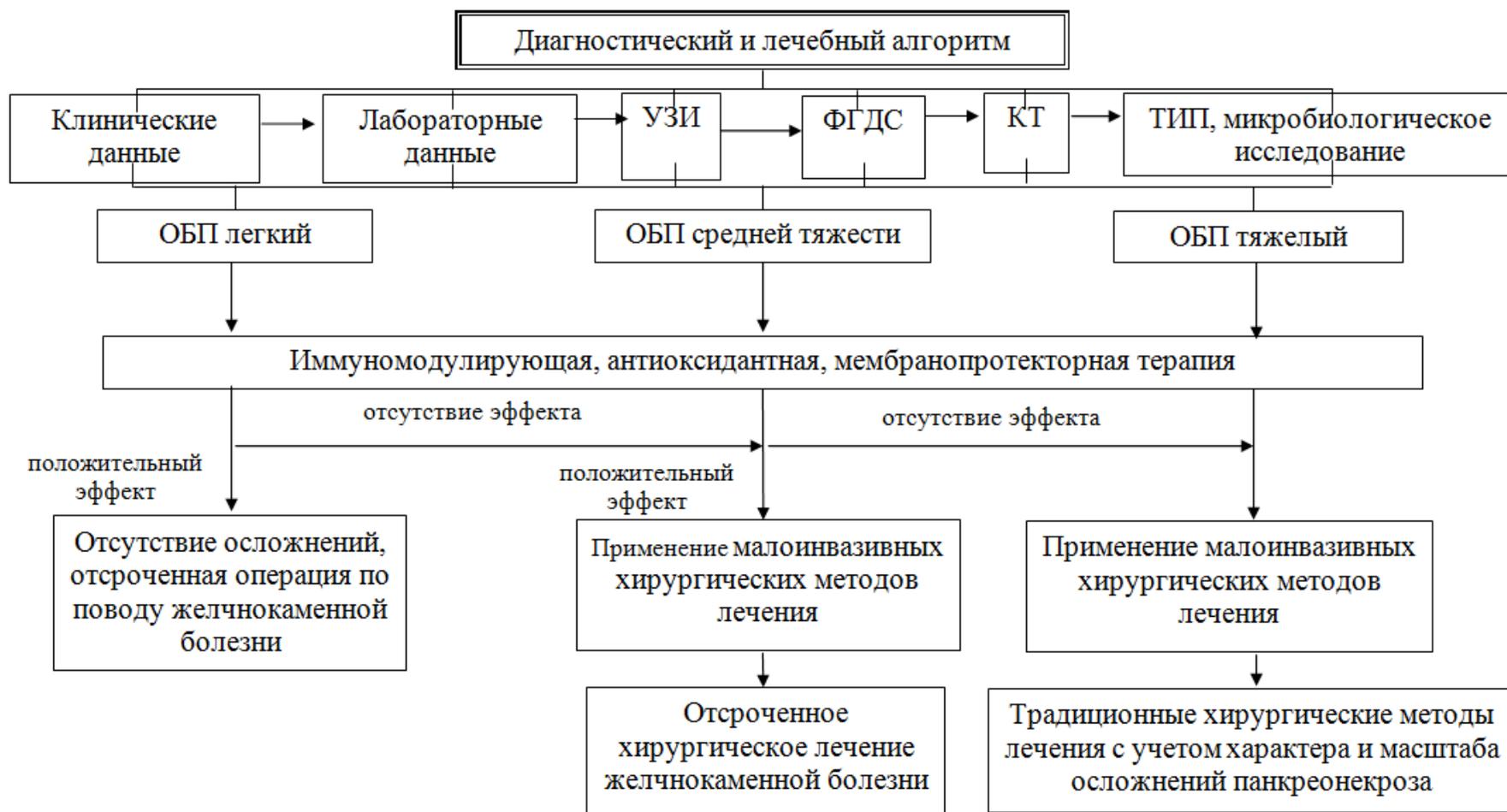


Рис. 2. Диагностический и лечебный алгоритм при ОП билиарной этиологии при проведении иммуномодулирующей, мембранопротекторной и антиоксидантной терапии

Fig. 2. Diagnostic and therapeutic algorithm in acute pancreatitis of biliary etiology during immunomodulatory, membrane-protective and antioxidant therapy

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Караулов А.В. Иммунология, микробиология, иммунопатология кожи. Москва: Бинном, 2012. 328 с.
2. Иммуномодуляторы, антиоксиданты, гепатопротекторы в коррекции иммунометаболических нарушений при экспериментальном деструктивном остром панкреатите в условиях хронической алкогольной интоксикации / А.И. Конопля [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2015. N 16(213). С. 141-148.
3. Применение ронколейкина для коррекции вторичного иммунодефицита пациентов пожилого и старческого возраста с острым холециститом / М.Б. Полянский [и др.] // Российский иммунологический журнал. 2017. Т. 11(20), N 3. С. 470-471.
4. The predominance of a naive T helper cell subset in the immune response of experimental acute pancreatitis / A.I. Schmidt [et al.] // Pancreatology. 2017. Vol. 17(2). P. 209-218. DOI: 10.1016/j.pan.2017.02.011
5. Отдаленные результаты лечения тяжелого острого панкреатита / А.С. Ермолов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016. N 10. С. 11-15. DOI: 10.17116/hirurgia20161011-15
6. Классификация острого панкреатита: современное состояние проблемы / С.Ф. Багненко [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2015. Т. 174, N 5. С. 86-92. DOI: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2015-174-5-86-92>
7. Коррекция метаболической активности эритроцитов периферической крови при экспериментальном остром токсическом поражении печени / М.С. Разумова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2016. N 5. С. 51.
8. BCL3 Reduces the Sterile Inflammatory Response in Pancreatic and Biliary Tissues / L. Song [et al.] // Gastroenterology. 2016. Vol. 150(2). P. 499-512. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.10.017
9. Конопля А.И. Взаимосвязь иммунометаболических и эритроцитарных нарушений с этиологией острого панкреатита. Курск: Изд-во ГОУ ВПО КГМУ Минздрава России, 2013. 162 с.
10. Дифференциальная лабораторная диагностика острого билиарного и небилиарного панкреатита / А.Л. Локтионов [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Сер.: Медицина. Фармация. 2015. Вып. 31, N 16(213). С. 31-39.
11. Покровский М.В. Эндотелиопротективные эффекты адеметионина при эндотелиальной дисфункции. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19, N 8. С. 169-172.
12. Лазаренко В.А. Коррекция лонгидазой цитокинсинтетической активности перитонеальных макрофагов при остром панкреатите различной этиологии. Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. 2010. N 4. С. 79-83.
13. The Receptor for Advanced Glycation End Products Activates the AIM2 Inflammasome in Acute Pancreatitis / R. Kang [et al.] // J Immunol. 2016. Vol. 196(10). P.4331-4337. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502340>
14. Комбинированная иммуномодулирующая, антиоксидантная и мембранопротекторная терапия при различных формах острого экспериментального панкреатита / П.К. Микаелян [и др.] // Медицинская иммунология. 2017. N 19. С.48-49.
15. Зинкин В.Ю. Способ оценки кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человека // Клиническая и лабораторная диагностика. 2004. N 2. С. 27-31.
16. Гублер Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Москва: Медицина, 1973. 141 с.
17. Клиническая иммунология и аллергология / А.М. Земсков [и др.]. Москва: Издательство Истоки, 2016. 279 с.
18. Показатели иммунного и оксидантного статуса при диагностике острого панкреатита билиарной и небилиарной этиологии / О.А. Суняйкина [и др.] // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17, N 4. С. 385.
19. Влияние рефортана на цитокинпродуцирующую активность перитонеальных макрофагов при остром панкреатите / А.Л. Локтионов [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2010. Т. 9, N 3. С. 712-717.
20. Anti-B7-H3 monoclonal antibody ameliorates the damage of acute experimental pancreatitis by attenuating the inflammatory response / X. Zhuang [et al.] // Int Immunopharmacol. 2016. N 35. P.1-6. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.03.013

21. Complement in Pancreatic Disease – Perpetrator or Savior? / L. Bettac [et al.] // *Front Immunol.* 2017. Vol. 17(8). P. 15. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00015>

22. Хирургическая тактика при остром билиарном панкреатите / П.М. Назаренко [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* 2011. Т. 16, N 3. С. 71-76.

23. Лазуткин М.В. Чрескожные пункционные и эндоскопические вмешательства в лечении осложнений хронического панкреатита. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2014. Т. 173, N 2. С. 118-121. DOI: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2014-173-2-118-121>

24. Земсков, А.М. Клиническая эффективность применения иммуномодулирующих препаратов при гнойных инфекциях. *Хирургия.* 2011. N 2. С. 4-10.

25. Pathophysiological mechanisms of acute pancreatitis define inflammatory markers of clinical prognosis / G.A. Minkov [et al.] // *Pancreas.* 2015. Vol. 44(5). P. 713-717. DOI: [10.1097/MPA.0000000000000329](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000329)

References

1. Karaulov AV. [Immunology, Microbiology, Immunopathology]. Moscow: Binom; 2012. Russian.

2. Konoplya AI, Bushmina ON, Loktionova AV, et al. [Immunomodulators, antioxidants, membrane protectors in correction of immunometabolic disturbances in experimental destructive acute pancreatitis in conditions of chronic alcoholic intoxication]. *Belgorod State University Scientific bulletin. Medicine. Pharmacy.* 2015;16(213):141-148. Russian.

3. Polyanskiy MB, Nazarenko PM, Ishunina TA, et al. [The use of roncoleukin for the correction of the secondary immunodeficiency in the elderly patients with acute cholecystitis]. *The Russian Journal of Immunology.* 2017;11(20)(3):470-471. Russian.

4. Schmidt AI, Kühlbrey C, Lauch R, et al. The predominance of a naive T helper cell subset in the immune response of experimental acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2017;17(2):209-218. DOI: [10.1016/j.pan.2017.02.011](https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.02.011)

5. Ermolov AS, Blagovestnov DA, Rogal ML, et al. [Long-term results of severe acute pancreatitis management]. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova.* 2016;10:11-15. Russian. DOI: [10.17116/hirurgia20161011-15](https://doi.org/10.17116/hirurgia20161011-15)

6. Bagnenko SF, Gol'tsov VP, Savello VE, et al. [Classification of acute pancreatitis: current

state of the issue]. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova.* 2015;174(5):86-92. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2015-174-5-86-92>

7. Razumova MS, Litvinova ES, Bystrova NA, et al. [Correction of metabolic activity of erythrocytes of a peripheral blood at an experimental acute toxic lesion of a liver]. *Modern problems of science and education.* 2016;5:51. Russian.

8. Song L, Wörmann S, Ai J, et al. PBCL3 Reduces the Sterile Inflammatory Response in Pancreatic and Biliary Tissues. *Gastroenterology.* 2016;150(2):499-512. DOI: [10.1053/j.gastro.2015.10.017](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.10.017).

9. Konoplya AI. The relationship of immunometabolic and erythrocyte disorders in the etiology of acute pancreatitis. Kursk: Kursk State Medical University; 2013. Russian.

10. Loktionov AL, Kozlova AI, Voropaev EV, et al. [Differential laboratory diagnostics of acute biliary and nonbiliary pancreatitis]. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy.* 2015;31(16(213)):31-39. Russian.

11. Pokrovsky MV. [Endothelioprotective effects of ademetionine in endothelial dysfunction]. *The Journal of scientific articles "Health and Education millennium".* 2017;19(8):169-172. Russian.

12. Lazarenko VA, Loktionov AL, Azarova YuE, et al. [Correction of cytokinesynthetic activity of peritoneal macrophages with longidaza in acute pancreatitis of various etiology]. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and Health".* 2010;4:79-83. Russian.

13. Kang R, Chen R, Xie M, et al. The Receptor for Advanced Glycation End Products Activates the AIM2 Inflammasome in Acute Pancreatitis. *J Immunol.* 2016;196(10):4331-4337. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502340>

14. Mikaelyan PK, Loktionov AL, Karaulov AV, et al. [Combined immunomodulatory, antioxidant and membrane-protective therapy in various forms of acute experimental pancreatitis]. *Medical Immunology (Russia).* 2017;19:48-49. Russian.

15. Zinkin VYu. [A method of quantitative evaluation of oxygen-dependent metabolism of human neutrophil granulocytes]. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2004;2:27-31. Russian.

16. Gubler EV. [Application of nonparametric statistical criteria in biomedical research]. 2nd ed. Moscow: Medicine; 1973. Russian.

17. Zemskov AM, Zemskov VM, Kozlov VA, et al. [Clinical Immunology and Allergology]. Moscow: Istoki publishers; 2016. Russian.

18. Sunyaikina OA, Konoplya AI, Loktionov AL, et al. [Indicators of immune and oxidative sta-

tus in the diagnosis of acute pancreatitis of biliary and nonbiliary etiology]. *Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(4):385. Russian.

19. Loktionov AL, Karaulov AV, Konoplya AI, et al. [Influence of refortane on cytokinoproduction activity of peritoneal macrophages at the acute pancreatitis]. *Systems analysis and management in biomedical systems*. 2010;9(3):712-717. Russian.

20. Zhuang X, Shen J, Jia Z, et al. Anti-B7-H3 monoclonal antibody ameliorates the damage of acute experimental pancreatitis by attenuating the inflammatory response. *Int Immunopharmacol*. 2016;35:1-6. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.03.013

21. Bettac L, Denk S, Seufferlein T, et al. Complement in Pancreatic Disease – Perpetrator or Savior? *Front Immunol*. 2017;17(8):15. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00015>

22. Nazarenko PM, Nazarenko DP, Kanishchev YuV, et al. [Surgical Strategy in Acute Biliary Pancreatitis]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2011;16(3):71-76. Russian.

23. Lazutkin MV. [Percutaneous puncture and endoscopic interventions in the treatment of complications of chronic pancreatitis]. *Vestnik khirurgii imeni I.I.Grekova*. 2014;173(2):118-121. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2014-173-2-118-121>

24. Zemskov AM. [Clinical efficacy of immunostimulating drugs in treatment of purulent infections]. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2011;2:4-10. Russian.

25. Minkov GA, Halacheva KS, Yovtchev YP, et al. Pathophysiological mechanisms of acute pancreatitis define inflammatory markers of clinical prognosis. *Pancreas*. 2015;44(5):713-717. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000329

Информация об авторах

Павел Керопович Микаелян, соискатель кафедры хирургических болезней №2, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», E-mail: paul_keropoff@mail.ru.

Алексей Леонидович Локтионов, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней №2, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», E-mail: ala-loc@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4833-1581.

Наталья Анатольевна Быстрова, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», E-mail: konoplya51@mail.ru.

Петр Михайлович Назаренко, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней №2, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», E-mail: nazarenko700pm@yandex.ru.

Information about the authors

Pavel K. Mikaelyan, PhD Applicant of the Department of Surgical Diseases №2, Kursk State Medical University, E-mail: paul_keropoff@mail.ru.

Alexey L. Loktionov, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases №2, Kursk State Medical University, E-mail: ala-loc@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4833-1581.

Natalya A. Bystrova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Biological chemistry, Kursk State Medical University, E-mail: konoplya51@mail.ru.

Peter M. Nazarenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Surgical Diseases №2, Kursk State Medical University, E-mail: nazarenko700pm@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 25 сентября 2018 г.
Receipt date 2018 September 25.

Статья принята к публикации 13 декабря 2018 г.
Accepted for publication 2018 December 13.