

4. Громова Г.Г. Микробиологические критерии ранней диагностики пиелонефрита у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Оренбург, 1996.
 5. Портнягина О.Ю., Вострикова О.П., Хоменко В.А. и др. // Иммунология. – 2000. – № 2. – С. 59q61.
 6. Рябчук Ф.Н., Пирогова З.И. // Гастробюллетень. – 2000. q № 1q2. – С. 81.
 7. Сапега Е.Ю. // Актуальные проблемы инфекционной патологии на Дальнем Востоке России: Материалы науч. конф. – Хабаровск, 2002. – С. 73.
 8. Сидельникова С.М., Ющенко Г.В., Асеева Э.М. // Тер. архив. – 2000. – № 11. – С. 27q30.
 9. Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н., Антощенко Ф.Ф. Псевдотуберкулез. – М.: Медицина, 2001.
 10. Bignardi G.E. // Ann. Rheumatol. – 1998. – Vol. 48, No. 6. – P. 518q519.
 11. Fukushima H., Matsuda Y., Seki R. // J. Clin. Microbiol. – 2001. – Vol. 39, No. 10. – P. 3541q3547.
 12. HoogkampqKorstanje J.A. // Ned. Tijdschr. Geneesk. – 1996. – Vol. 140, No. 3. – P. 128q130.
 13. Press N., Fyfe M., Bowie W., Kelly M. // Scand. Jourqal Infections Diseases. – 2001. – Vol. 33, No. 7. – P. 523q526.
 14. YliqKerttula T., Mottonen T., Toivanen A. // J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 24, No. 10. – P. 2047q2050.
- Поступила в редакцию 21.02.03.

OUTCOMES OF PSEUDOTUBERCULOSIS OF CHILDREN

S.N. Beniova, A.V. Gordeetz
Vladivostok State Medical University
Summary – The paper describes the case monitoring results over 520 reconvalescens. In most cases, the pseudotuberculosis has been terminated in recovery, nevertheless at 3.4% of cases after the smooth course during the acute period the chronic inflammatory diseases of gastrointestinal tract and urinary excretion system have been developed. When there was recurrent course of the pseudotuberculosis the unfavorable outcomes have been observed at 11.5% of cases, including associated with the development of chronic diseases of the urinary excretion system (2.3%) and gastrointestinal tract (3.4%), as well as systemic diseases of the connective tissue (5.8%).

Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 36q39.

УДК 616.37'002'089'06'085.37

Б.А. Сотниченко, С.В. Салиенко, Е.В. Маркелова

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: панкреатит, иммунодефицит, цитокиноterapia, ронколейкин.

В настоящее время острый панкреатит является третьим по частоте среди острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, уступая по этому только острому аппендициту и острому холециститу [2, 6, 9]. Общая летальность от этого заболевания в течение последних десятилетий колебалась в пределах 2'5% в зависимости от числа тяжелых деструктивных форм. Удельный вес острого деструктивного панкреатита достигает 15'20% от общего числа наблюдений острого панкреатита, а показатель летальности при этой форме заболевания как в России, так и за рубежом, не опускался ниже 20% [6, 9].

Чаще всего непосредственными причинами смерти при деструктивном панкреатите служат эндотоксический шок и полиорганная недостаточность («ранняя смерть» в первую неделю заболевания), а также гнойные осложнения и сепсис («поздняя смерть» на 3'4 неделе заболевания). В настоящее время до 60'80% летальных исходов приходится на долю гнойных осложнений и сепсиса, профилактика и лечение которых считаются основными способами

улучшения результатов терапии острого деструктивного панкреатита [1, 2, 5, 9, 10].

Общепризнано, что вероятность этих осложнений прямо пропорциональна срокам начала и качеству интенсивной терапии [2, 9]. Если при мелкоочаговом панкреонекрозе частота гнойных осложнений не превышает 7%, то при крупноочаговом она достигает 45%, а при субтотальной деструкции поджелудочной железы эти осложнения развиваются у подавляющего числа пациентов, переживших первую неделю заболевания [1, 2, 9].

Установлено, что одним из наиболее значимых факторов, определяющих течение заболевания, является степень нарушений иммунного статуса [3, 7, 8]. Уже с первых часов после начала острого панкреатита развивается токсинемия, вызываемая веществами, которые образуются в результате аутолиза тканей, а также токсинами микроорганизмов, преодолевающими эпителиальный барьер кишечника. Токсины активируют воспалительный каскад, модулируя функции иммункомпетентных клеток. Воздействие на нейроэндокринную систему приводит к выделению в кровь в десятки и сотни раз больших, чем в норме, количеств соматотропного гормона, глюкокортикоидов, адреналина, которые угнетают пролиферацию лимфоцитов и разрушают их. Формируется синдром системной воспалительной реакции по SIRS-типу, обусловленный массивным выбросом в системную циркуляцию медиаторов воспаления [3, 7]. Ключевыми среди них считаются провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли α (TNF'α), интерферон γ (IFN'γ), интерлейкины (ИЛ) 1, 6, 8 и 12. Они продуцируются моноцитарно-макрофагальными элементами, лимфоцитами и эндотелиальными клетками в ответ на стимуляцию бактериальными агентами, их токсинами и другими индукторами [3, 4, 5, 11].

При локальной продукции провоспалительные цитокины приводит к рекрутированию в очаг инфекции дополнительного числа эффекторных клеток и активации их фагоцитарной и бактерицидной активности, а также запуску антигенспецифического ответа, что в совокупности способствует элиминации патогена [3, 4]. Однако при системной активации вследствие запредельной стимуляции иммунокомпетентных клеток мишенью действия провоспалительных цитокинов становятся многие органы и ткани, не вовлеченные в инфекционный процесс. В этом случае цитокины оказывают повреждающее действие, обуславливающее в дальнейшем развитие септических осложнений и полиорганной недостаточности [3, 7, 8].

Вместе с тем, в ответ на запуск воспалительного ответа, в организме включаются механизмы feedback-регуляции, в основе которых лежит продукция медиаторов, включающих противовоспалительные цитокины, глюкокортикоиды, простагландины, действие которых направлено на подавление продукции ИЛ'1 и ИЛ'12, TNF'α макрофагами и угнетение активности Т'хелперов [7, 9].

Подобный дисбаланс (своеобразные «иммунологические качели» приводит к истощению иммунокомпетентных клеток и определяет выраженный вторичный иммунодефицит, который в постоперационном периоде становится ведущим патогенетическим звеном острого деструктивного панкреатита [3, 4, 6, 9].

Учитывая изложенное, становится очевидной роль адекватной иммунотерапии в комплексном лечении этой тяжелой патологии. Перспективным в этом отношении является использование в качестве препаратов иммунной поддержки самих цитокинов. Было показано, что многие из них обладают лечебными эффектами, в том числе ИЛ'2, относящийся к ключевым регуляторным цитокинам, инициирующим развитие иммунного ответа [5, 8].

Целью настоящего исследования являлось определение закономерности изменений системы цитокинов у больных острым деструктивным панкреатитом на фоне включения в схему лечения препарата «Ронколейкин» на основании комплексных иммунологических исследований, и клиническая оценка его эффективности в плане профилактики гнойных осложнений.

Выбор дрожжевого рекомбинантного ИЛ'2 человека (препарат «Ронколейкин») в качестве средства иммунокоррекции продиктован следующими соображениями:

1. Медицинский препарат «Ронколейкин» содержит одно активное начало – ИЛ'2 человека, являющийся полипептидом из 133 аминокислот с молекулярной массой около 15,4 кДа и относящийся к естественным регуляторам межклеточных взаимодействий;

2. Активность ронколейкина измеряется количественным способом, что обеспечивает его строгую дозировку.
3. Препарат обладает известными и контролируемые эффектами в отношении иммунокомпетентных клеток, ведущими из которых являются активация клональной пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, а также антиапоптотическое действие;
4. Ронколейкин не является ксенобиотиком;
5. Препарат характеризуется достаточной степенью очистки, а также низкими токсичностью и антигенностью [5].

В работах ряда авторов доказан клинический эффект ронколейкина, как иммуномодулятора при остром панкреатите, что подтверждается исследованиями уровня Т-лимфоцитов и некоторых других показателей иммунного статуса [4, 5]. Однако в известных нам литературных источниках недостаточно материалов по изучению цитокинового профиля у больных острым деструктивным панкреатитом, в том числе на фоне иммунотерапии. Исследование проводилось на базе отделения неотложной хирургии Городской клинической больницы № 2 (г. Владивосток). Обследовано 29 человек обоего пола в возрасте 23-57 лет с установленным диагнозом острого деструктивного панкреатита.

Таблица 1

Содержание цитокинов в периферической крови у больных острым деструктивным панкреатитом

Группа	Уровень цитокинов, пг/мл				
	ИЛ'8	ИЛ'4	ИЛ'2	IFN'γ	TNF'α
Основная	220,3±17,3	66,0±4,9	23,0±7,6	37,7±7,2	39,0±8,3
Контроль	197,6±6,4	60,0±2,0	21,1±4,2	35,4±6,2	44,9±8,3
Доноры	14,4±2,4	3,2±0,4	86,1±7,2	4,1±0,4	12,7±1,5

Примечание. Различия статистически достоверны между группами наблюдения и здоровыми донорами, различия между основной и контрольной группой отсутствуют.

Таблица 2

Содержание цитокинов в периферической крови на фоне терапии ронколейкином

Группа	Уровень цитокинов, пг/мл				
	ИЛ'8	ИЛ'4	ИЛ'2	IFN'γ	TNF'α
Основная	16,0±6,2	11,4±4,8	57,3±5,7	8,2±2,5	7,1±3,9
Доноры	14,4±2,4	3,2±0,4	86,1±7,2	4,1±0,4	12,7±1,5

Примечание. Различия статистически достоверны с контролем, по сравнению со здоровыми донорами различия достоверны только по ИЛ'4.

Таблица 3

Клинические результаты применения препарата «Ронколейкин» в лечении острого деструктивного панкреатита

Группа	Нормализация показателей, день		Купирование интоксикации, день	Кол'во осложнений, %*	Оперативная активность, %
	амилаза крови	диастаза мочи			
Основная	3,3±1,1	4,1±1,3	6,3±2,1	33,2(3)	16,6
Контроль	8,4±2,3	10,2±2,2	12,3±4,1	86,6(6)	50,0

* В скобках – количество гнойных осложнений.

15 пациентов были выделены в основную группу, где в дополнение к базисной схеме лечения (антибактериальная, инфузионная, противовоспалительная терапия) был добавлен препарат «Ронколейкин» в дозировке 500 000 МЕ. 14 больных составили контрольную группу, где лечение проводилось по стандартной методике. Сравнение показателей также проводилось с группой здоровых доноров.

Препарат вводился внутривенно капельно в 400 мл 0,9%-ного раствора NaCl с добавлением 4,5 мл 10%-ного раствора альбумина двукратно по 250 000 МЕ с интервалом 2 суток между введениями. Результаты лечения оценивались общеклиническими методами, на основании показателей иммунного статуса (стандартная иммунограмма), а также путем определения ИЛ'2, ИЛ'4, ИЛ'8, TNF'α и IFN'γ в сыворотке крови до и на третьи сутки после введения препарата.

Установлено, что при остром деструктивном панкреатите наряду с общеклиническими изменениями в подавляющем большинстве случаев (до 87,3%) были зарегистрированы отклонения в иммунограмме. Это выражалось в уменьшении более чем в 2 раза общего количества Т-лимфоцитов и более чем в 3 раза количества Т-активных лимфоцитов в периферической крови. Обращало на себя внимание уменьшение количества как Т-хелперов, так и Т-лимфоцитов с цитотоксическими и супрессорными функциями, что вполне согласуется с литературными данными [3, 4, 5, 7]. При определении цитокинового профиля в обеих группах пациентов была выявлена гиперцитокинемия (табл. 1). Полученные данные ярко свидетельствовали о наличии феномена «цитокинового взрыва» в периферической крови, что считается одним из основных звеньев патогенеза гнойных осложнений при остром деструктивном панкреатите. На фоне терапии ронколейкином отмечены существенные изменения показателей цитокинового статуса. Установлено достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов в периферической крови. Содержание ИЛ'2, называемого «иммуноцитокином», имело тенденцию к увеличению по сравнению с дебютом заболевания, но оставалось ниже, чем у здоровых доноров. Следует отметить, что, несмотря на снижение, уровень противовоспалительного ИЛ'4 у больных основной группы оставался существенно выше, чем у здоровых доноров (табл. 2). В показателях иммунограммы на фоне терапии ронколейкином отмечена нормализация уровня Т-лимфоцитов (CD'3, CD'4, CD'8), что свидетельствовало о компенсации клеточного звена иммунитета.

Клинически применение ронколейкина совместно с препаратами базисной схемы лечения привели к нормализации биохимических маркеров панкреатита, та, интоксикационный синдром купировался раньше и протекал с меньшей выраженностью. Сократилось количество осложнений деструкции железы (в том

числе гнойных) и связанных с ними оперативных вмешательств (табл. 3).

Выводы

1. При остром деструктивном панкреатите увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов в периферической крови, что ведет к развитию SIRS-синдрома и в дальнейшем обуславливает глубокий иммунодефицит преимущественно за счет клеточного звена.
2. Использование в лечении острого панкреатита препарата «Ронколейкин» приводит к компенсации недостаточности клеточного иммунитета и обеспечивает нивелирование феномена «цитокиновой бури».
3. Клинические результаты применения ронколейкина в схеме лечения острого деструктивного панкреатита выражаются в раннем купировании синдрома интоксикации, нормализации ферментативных показателей, уменьшении числа осложнений и связанных с ними оперативных вмешательств.

Литература

1. Вашетко Р.В., Толстой А.Д., Курыгин А.А. *Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы: Руководство для врачей.* — СПб.: Питер, 2000.
2. Савельев В.С., Филимонов В.И., Гельфанд Б.Р. // *Consilium medicum.* — 2001. — С. 273q279.
3. Тарасенко В.С., Смолягин А.Н., Кубышкин В.А. // *Хирургия.* — 2000. — № 8. — С. 51q54.
4. Толстой А.Д., Краснорогов В.Б., Гольцов В.Р. // *Вестн. хирургии.* — 2001. — № 6. — С. 26q30.
5. Толстой А.Д., Смирнов М.Н., Пивоварова Н.П. // *Иммуноterapia в хирургической практике: Материалы симпозиума.* — СПб.: ВМА, 1999. — С. 23q31.
6. Филин В.И., Костюченко А.П. *Неотложная панкреатология.* — СПб.: Питер. — 2000.
7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // *Иммунология.* — 1999. — № 1. — С. 51q54.
8. Шляпников С.А., Бубнова Н.А., Ерюхина К.А. // *Вестн. хирургии им. Грекова.* — 1997. — № 2. — С. 51q54.
9. Curley P. // *Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 110. — P. 639q642.
10. Krimer R.M., Levy H. // *Pharmacotherapy.* — 1999. — Vol. 19, No. 5. — P. 592q602.
11. Kusske A. // *Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 83. — P.23q41.

Поступила в редакцию 26.04.03.

APPLICATION OF INTERLEUKINE'2 IN ALL-INCLUSIVE TREATMENT OF ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS

B.A. Sotnichenko, S.V. Salienko, E.V. Markelova
Vladivostok State Medical University

Summary — On studying the effect produced owing to application of recombinant interleukine'2 (medication «Ronkoleukine») in the treatment regimen of acute destructive pancreatitis, the authors showed that using this medication eliminated the cell-mediated immunity deficiency, made for cutting short the intoxication syndrome, reduced the number of complications and surgical activity when treating the acute pancreatitis.

Pacific Medical Journal, 2003, No. 4, p. 39q41.