

## ЛОНГИДАЗА И РЕФОРТАН В КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

**В.А. Лазаренко<sup>1</sup>**  
**А.Л. Локтионов<sup>1</sup>**  
**А.И. Конопля<sup>1</sup>**  
**И.П. Парфенов<sup>2</sup>**  
**А.Л. Ярош<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> Курский государственный  
медицинский университет

<sup>2)</sup> Белгородский  
государственный  
университет

e-mail: yarosh78@rambler.ru

У больных с острым билиарным панкреатитом, в большей степени при небилиарном панкреатите, *in vitro* обнаружено повышение спонтанной и стимулированной способности клеток к продукции провоспалительных (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФ $\alpha$ , ИФ $\gamma$ ), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, реперторного антагониста ИЛ-1 (ИЛ-1 Ra). Традиционное лечение у больных с билиарным панкреатитом нормализует способность перитонеальных макрофагов к спонтанной и стимулированной продукции ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИФ $\alpha$ , и, частично, корригирует уровень остальных исследованных показателей, а при остром небилиарном панкреатите – только частично корригирует спонтанную и стимулированную продукцию ИФ $\alpha$ , ИФ $\gamma$  и ИЛ-6. Включение в традиционную фармакотерапию рефортана эффективно при остром билиарном панкреатите, а применение лонгидазы предпочтительнее при остром небилиарном панкреатите.

Ключевые слова: острый панкреатит, перитонеальные макрофаги, цитокины, лонгидаза, рефортан.

**Введение.** В настоящее время иммунокорректирующая терапия остается одним из нерешенных вопросов в лечении острой хирургической патологии, в частности в комплексной фармакотерапии острого панкреатита (ОП) [2, 12]. Несомненно, что ОП – это одно из наиболее сложных хирургических заболеваний, тяжесть которого зависит от этиологии [9], сопровождается нарушением многих органов и систем, в том числе иммунной, от адекватного функционирования последней во многом зависят, в том числе течение, исходы самого ОП и репаративные процессы [5, 7].

Известно, что сенсбилизация организма на любой чужеродный агент начинается с процессов фагоцитоза, опсонизации и примирования антигена системой моноцитов/макрофагов. Это универсальный механизм узнавания «свое-чужое» для большинства живых организмов [14]. В этой связи особую роль в реализации иммунного ответа при ОП, играют перитонеальные макрофаги (ПМ), так как вне зависимости от этиологии ОП, от состояния их функциональной активности, в первую очередь цитокинпродуцирующей, зависят течение, развитие осложнений и исходы заболевания [13].

Множество препаратов с широким спектром фармакологических эффектов, в том числе и иммуномодулирующих, зачастую затрудняет выбор одного, который бы обладал всеми необходимыми и максимально выраженными эффектами. В связи с этим, интерес авторов привлекают комбинированные лекарственные средства, влияющие за счет своих компонентов сразу на несколько патогенетических звеньев. Кроме того, интерес авторов привлекают препараты, имеющие полимерную структуру, зачастую являющиеся одним из компонентом комбинированного средства. Одним из таких препаратов является рефортан – производное гидроксипроксиэтилкрахмала. Его основными фармакологическими свойствами является хорошая переносимость, поскольку он сходен по строению с гликогеном, высокая гидрофильность, выраженные положительные реологические свойства. В клинике рефортан применяется с целью лечения и профилактики гиповолемических состояний, шока, при хирургических вмешательствах, для уменьшения объемов препаратов крови при кровезамещении [4, 10]. Другой препарат – лонгидаза, состоит из гликолитического фермента гиалуронидазы и полимерного иммуномодулятора полиоксидония. При этом, иммуномодулирующие эффекты лонгидазы обусловлены не только полиоксидонием, но наличием таких эффектов у ферментного компонента, что вероятно, носит опосредованный характер и обусловлено попаданием в кровь соединений, имеющих аналогичные эффекты [11].

**Целью** работы стало изучение эффективности рефортана и лонгидазы в коррекции цитокинпродуцирующей активности перитонеальных макрофагов при остром панкреатите различной этиологии.

**Материал и методы.** Под постоянным наблюдением находилось 96 пациентов хирургических отделений МУЗ ГБ №4 г. Курска и ГУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» с 2007 по 2009 гг. с острым билиарным (ОБП) и острым небилиарным (ОНБП), средний возраст которых составлял  $37,5 \pm 3,1$  года. Включение в исследуемую группу осуществлялось на основании информированного согласия. Постановку диагноза осуществляли на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных.

Критериями включения в исследование были: возраст от 24 до 50 лет, верифицированный диагноз ОБП или ОНБП, лица, поступающие в стационар впервые и не подвергавшиеся ранее оперативному вмешательству, наличие сопутствующей патологии в стадии ремиссии, переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов, письменное согласие на участие в проводимых исследованиях.

Рандомизация больных с ОБП и ОНБП проводилась по полу, возрасту, сопутствующей патологии, форме острого панкреатита и традиционной фармакотерапии.

По проводимой фармакотерапии все больные были разделены на 3 группы: 1-я группа больных (15 человек с ОБП и 15 пациентов с ОНБП) получала традиционное лечение, включая инфузионную терапию, антиферментные, антибактериальные и спазмолитические средства, 2-я группа (16 пациентов с ОБП и 15 человек с ОНБП) дополнительно в составе традиционной фармакотерапии получала 6% раствор рефортана внутривенно капельно из расчета 20 мл/кг, через 48 часов, пятикратно; 3-я группа (17 пациентов с ОБП и 16 человек с ОНБП) дополнительно получала лонгидазу внутримышечно в дозе 3000 МЕ, через 48 часов, пятикратно.

В 1 группе было 20 больных с отечной формой ОП (10 человек с ОБП и 10 – с ОНБП) и 10 пациентов с мелкоочаговым панкреонекрозом (5 больных с ОБП и 5 – с ОНБП). Во 2 группе с отечной формой ОП было 23 человека (12 пациентов с ОБП и 11 – с ОНБП) и 8 больных с мелкоочаговым панкреонекрозом (4 человека с ОБП и 4 – с ОНБП). В 3 группе с отечной формой ОП наблюдалось 22 пациента (11 человек с ОБП и 11 – с ОНБП) и 11 больных с мелкоочаговым панкреонекрозом (6 пациентов с ОБП и 5 – с ОНБП).

При поступлении у всех пациентов по данным ультразвукового исследования установлено развитие ферментативного перитонита, в связи с чем выполнялось лапароскопическое дренирование брюшной полости. Перитонеальную жидкость получали в объеме до 250 мл с помощью микроирригатора, которую центрифугировали в течение 10 мин. при 500 об./мин. Осадок, представляющий собой клеточную суспензию, использовали для цитологического исследования и выделения ПМ путем культивирования клеток в пластиковых планшетах в анаэробных условиях (в среде 5% CO<sub>2</sub>) при 37°C в течение 2 часов. Неприлипшие клетки удаляли 3-х кратным промыванием средой 199. Прилипающие клетки, 50-95% из которых составляли ПМ, использовали для дальнейших исследований. Стандартизацию проводили выделением из каждого образца ПМ, переводом их в определенные объемы 20% раствора сыворотки крупного рогатого скота, до достижения концентрации  $5 \cdot 10^6$ /мл клеток, которая дает оптимальное соотношение индуктор/клетка (20:1) для проявления у ПМ максимального уровня дискретности в ответ на стимуляцию [6]. Для определения способности ПМ к спонтанной и стимулированной продукции цитокинов взвесь ПМ в концентрации  $5 \cdot 10^6$ /мл делили на две части и инкубировали в течение 1,5 часов в сывороточной среде RPMI-1640 при 37°C в анаэробных условиях (в среде 5% CO<sub>2</sub>), причем, в одну из частей с целью стимуляции добавляли 50 мкл зимозана. По окончании инкубации ПМ в планшетах трижды отмывали средой 199, ресуспендировали в полной среде RPMI-1640 в объеме 100 мкл и продолжали культивировать в анаэробных условиях (среде 5% CO<sub>2</sub>) в течение 18 часов. Для исследования брали супернатанты клеток, полученные путем 10-минутного центрифугирования культуральной смеси при 500 об./мин [1]. Уровень провоспалительных (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10), а также ИЛ-2, ИФ $\alpha$  и ИФ $\gamma$  цитокинов, рецепторного антагониста к ИЛ-1 (ИЛ-1 Ra)



оценивали методом твердофазного ИФА с помощью набора реагентов ЗАО «Вектор Бест» (г. Москва) и НПО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург).

В качестве контроля использовали ПМ, выделенные из содержимого брюшной полости у 15 пациентов того же возраста, не страдавших ОП или онкологической патологией, которым выполняли дренирование в связи с наличием гидроперитонеума другой этиологии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы: критерии Вилкоксона-Манна и Уитни, а также коэффициент ранговой корреляции Спирмена [3]. Статистически значимыми считали различия с  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В супернатанте стимулированных и нестимулированных ПМ, полученных сразу после дренирования у больных как с ОБП, так и с ОНБП выявлено повышение уровня ИЛ-2, ИФ $\alpha$ , ИФ $\gamma$ , про- (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, и рецепторного антагониста ИЛ-1 Ra. Следует отметить, что при ОНБП как спонтанная, так и стимулированная цитокинпродуцирующая способность ПМ, по сравнению с больными ОБП, оказалась существенно выше (табл. 1, 2).

После лечения пациентов с ОБП по традиционной схеме, в супернатанте ПМ как не стимулированных, так и после стимуляции наблюдалась нормализация концентрации ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИФ $\alpha$ , снижение, но не до контрольных показателей, ИЛ-2, ИЛ-6, ИФ $\gamma$ , еще большее повышение уровня ИЛ-4 и ИЛ-1 Ra (табл. 1).

Применение в комплексной терапии рефортана у больных ОБП дополнительно к ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИФ $\alpha$ , нормализовало спонтанную и стимулированную способность ПМ к продукции ИЛ-2, ИЛ-6, ИФ $\gamma$ , еще больше повышало уровень продукции ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-1 Ra (табл. 1). Использование в традиционной фармакотерапии лонгидазы у больных с ОБП лонгидазы дополнительно к ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 нормализовало спонтанную и стимулированную способность ПМ к продукции ИЛ-6, корректировало содержание ИЛ-2, еще больше, чем в случае с рефортаном, повышало уровень продукции ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-1 Ra и не влияло на выработку ИФ $\alpha$  и ИФ $\gamma$  (табл. 1).

Традиционное лечение при ОНБП частично снижало, но не до уровня контрольных показателей, спонтанную и стимулированную продукцию ПМ ИФ $\alpha$ , ИФ $\gamma$  и спонтанную продукцию ИЛ-6. Содержание ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в супернатанте ПМ после лечения возрастало еще больше, при этом, изначально повышенный уровень ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-1Ra не отличался от показателей продуцирующей способности ПМ до лечения (табл. 2).

Применение рефортана в традиционной фармакотерапии полностью нормализовало спонтанную и стимулированную способность ПМ к продукции ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, частично (не до уровня контроля) ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИФ $\alpha$ , ИФ $\gamma$  и повышало выработку ИЛ-4 и ИЛ-1 Ra (табл. 2).

Использование лонгидазы в коррекции цитокинпродуцирующей функции ПМ нормализовало их спонтанную и стимулированную способность к продукции ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 частично (не до уровня контроля) ИЛ-2, повышало выработку ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-1 Ra и не влияло на содержание ИФ $\alpha$  и ИФ $\gamma$  (табл. 2).

Таким образом, при ОБП в отличие от лонгидазы рефортан нормализует концентрацию ИЛ-2, ИФ $\alpha$  и ИФ $\gamma$ , но лонгидаза в большей степени повышает ИЛ-4 и ИЛ-10. В случае ОНБП, лонгидаза в отличие от рефортана нормализовала уровень ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , повышает ИЛ-10, а рефортан нормализует содержание ИЛ-2 и корректирует концентрацию ИФ $\alpha$  и ИФ $\gamma$ .



Таблица 1

**Концентрация цитокинов в супернатанте стимулированных и нестимулированных ПМ у больных острым билиарным панкреатитом на фоне применения рефортана и лонгидазы**

Показатели	Перитонеальные макрофаги									
	Контроль (больные без ОП)	Без стимуляции				Контроль (больные без ОП)	Стимулированные			
		Сразу после дренирования	Перед удалением дренажа				Сразу после дренирования	Перед удалением дренажа		
			Традиционная фармакотерапия	Традиционная фармакотерапия + рефортан	Традиционная фармакотерапия + лонгидаза			Традиционная фармакотерапия	Традиционная фармакотерапия + рефортан	Традиционная фармакотерапия + лонгидаза
1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
ФНОα	5,3±1,2	14,5±0,4 <sup>*1</sup>	6,5±0,09 <sup>*2</sup>	5,1±1,1 <sup>*2</sup>	6,5±1,1 <sup>*2</sup>	11,5±2,2	23,6±0,04 <sup>*1</sup>	13,5±0,08 <sup>*2</sup>	10,5±0,09 <sup>*2</sup>	10,3±0,09 <sup>*2</sup>
ИЛ-1β	5,0±1,31	33,6±1,18 <sup>*1</sup>	6,0±0,12 <sup>*2</sup>	5,5±1,3 <sup>*2</sup>	7,2±1,3 <sup>*2</sup>	44,0±5,4	64,0±0,17 <sup>*1</sup>	46,6±0,10 <sup>*2</sup>	45,1±4,7 <sup>*2</sup>	45,1±4,7 <sup>*2</sup>
ИЛ-2	2,3±0,01	4,2±0,20 <sup>*1</sup>	3,26±0,39 <sup>*1,2</sup>	2,1±0,02 <sup>*2,3</sup>	2,9±0,2 <sup>*1-4</sup>	15,4±3,3	35,2±0,51 <sup>*1</sup>	26,9±0,31 <sup>*1,2</sup>	12,2±3,5 <sup>*2,3</sup>	20,1±3,5 <sup>*1-4</sup>
ИЛ-6	12,0±2,1	26,5±0,33 <sup>*1</sup>	18,2±1,02 <sup>*1,2</sup>	13,2±2,1 <sup>*2,3</sup>	13,3±1,1 <sup>*2,3</sup>	180,0±34,3	277,6±8,4 <sup>*1</sup>	208,7±15,6 <sup>*1,2</sup>	176,5±6,7 <sup>*2,3</sup>	175,2±4,7 <sup>*2,3</sup>
ИЛ-8	24,0±2,2	52,9±2,84 <sup>*1</sup>	23,2±1,7 <sup>*2</sup>	23,9±1,5 <sup>*2</sup>	25,2±3,5 <sup>*2</sup>	569,2±42,2	645,1±13,1 <sup>*1</sup>	543,8±12,8 <sup>*2</sup>	570,6±15,1 <sup>*2</sup>	580,1±15,1 <sup>*2</sup>
ИФα	3,1±0,6	5,4±0,02 <sup>*1</sup>	3,12±0,05 <sup>*2</sup>	3,1±0,5 <sup>*2</sup>	8,8±0,5 <sup>*1-4</sup>	7,1±1,1	18,5±1,2 <sup>*1</sup>	6,2±0,9 <sup>*2</sup>	6,5±1,1 <sup>*2</sup>	18,8±1,1 <sup>*1,3,4</sup>
ИФγ	4,2±0,3	7,75±0,9 <sup>*1</sup>	5,9±0,48 <sup>*1,2</sup>	5,2±0,2 <sup>*1,2</sup>	6,7±0,7 <sup>*1,4</sup>	144,0±12,6	192,1±3,1 <sup>*1</sup>	177,8±7,1 <sup>*1,2</sup>	181,7±10,3 <sup>*1,2</sup>	199,2±9,3 <sup>*1,3</sup>
ИЛ-4	1,0±0,04	1,81±0,07 <sup>*1</sup>	2,16±0,14 <sup>*1,2</sup>	23,9±0,2 <sup>*1-3</sup>	33,3±0,2 <sup>*1-4</sup>	1,5±0,3	2,85±0,20 <sup>*1</sup>	3,7±0,20 <sup>*1,2</sup>	7,5±0,8 <sup>*1-3</sup>	38,8±1,2 <sup>*1-4</sup>
ИЛ-10	6,0±1,0	12,1±1,8 <sup>*1</sup>	14,1±1,8 <sup>*1</sup>	25,5±1,6 <sup>*1-3</sup>	32,6±1,6 <sup>*1-4</sup>	7,0±1,3	35,9±4,6 <sup>*1</sup>	42,7±3,3 <sup>*1</sup>	55,4±2,2 <sup>*1-3</sup>	65,2±1,2 <sup>*1-4</sup>
ИЛ-1 Ra	450,4±11,4	517,7±25,4 <sup>*1</sup>	594,2±24,5 <sup>*1,2</sup>	657,7±20,3 <sup>*1,2</sup>	717,4±30,3 <sup>*1,2</sup>	1700±15,5	2561,3±25,9 <sup>*1</sup>	2825,3±85,5 <sup>*1,2</sup>	3126,4±104,3 <sup>*1,2</sup>	3247,1±104,3 <sup>*1,2</sup>

Примечание: Здесь и в табл. 2: 1 – концентрация цитокинов измерялась в пг/мл, 2 – \* – p<0,05, цифра рядом со звездочкой указывает на группу, по отношению к которой отличие достоверно.

Таблица 2

**Концентрация цитокинов в супернатанте стимулированных и нестимулированных ПМ  
у больных острым небилиарным панкреатитом на фоне применения рефортана и лонгидазы**

Показатели	Перитонеальные макрофаги									
	Контроль (больные без ОП)	Без стимуляции				Контроль (больные без ОП)	Стимулированные			
		Сразу по- сле дре- нирова- ния	Перед удалением дренажа				Сразу по- сле дре- нирова- ния	Перед удалением дренажа		
			Традиционная фармакотера- пия	Традиционная фармакотера- пия + рефор- тан	Традиционная фармакотера- пия + лонгида- за			Традиционная фармакотера- пия	Традиционная фармакотера- пия + рефор- тан	Традиционная фармакотера- пия + лонгида- за
1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
ФНО $\alpha$	5,3 $\pm$ 1,2	24,5 $\pm$ 0,4 <sup>*1</sup>	36,5 $\pm$ 0,09 <sup>*1,2</sup>	29,5 $\pm$ 1,2 <sup>*1-3</sup>	5,6 $\pm$ 1,2 <sup>*2-4</sup>	11,5 $\pm$ 2,2	43,6 $\pm$ 0,04 <sup>*1</sup>	64,5 $\pm$ 0,1 <sup>*1,2</sup>	55,3 $\pm$ 0,22 <sup>*1-3</sup>	12,8 $\pm$ 0,22 <sup>*2-4</sup>
ИЛ-1 $\beta$	5,0 $\pm$ 1,31	41,3 $\pm$ 1,18 <sup>*1</sup>	56,0 $\pm$ 0,12 <sup>*1,2</sup>	48,5 $\pm$ 2,3 <sup>*1-3</sup>	5,5 $\pm$ 2,3 <sup>*2-4</sup>	44,0 $\pm$ 5,4	87,2 $\pm$ 2,4 <sup>*1</sup>	104,4 $\pm$ 3,2 <sup>*1,2</sup>	95,1 $\pm$ 2,2 <sup>*1-3</sup>	46,2 $\pm$ 2,2 <sup>*2-4</sup>
ИЛ-2	2,3 $\pm$ 0,01	8,7 $\pm$ 0,3 <sup>*1</sup>	7,7 $\pm$ 0,31 <sup>*1</sup>	2,5 $\pm$ 0,02 <sup>*2,3</sup>	5,6 $\pm$ 0,02 <sup>*1-4</sup>	15,4 $\pm$ 3,3	43,3 $\pm$ 0,51 <sup>*1</sup>	46,5 $\pm$ 0,4 <sup>*1</sup>	14,1 $\pm$ 3,5 <sup>*2,3</sup>	35,5 $\pm$ 3,5 <sup>*1-4</sup>
ИЛ-6	12,0 $\pm$ 2,1	56,1 $\pm$ 2,3 <sup>*1</sup>	48,2 $\pm$ 1,3 <sup>*1,2</sup>	11,3 $\pm$ 1,1 <sup>*2,3</sup>	14,1 $\pm$ 1,1 <sup>*2,3</sup>	180,0 $\pm$ 34,3	352,7 $\pm$ 0,4 <sup>*1</sup>	348,6 $\pm$ 5,6 <sup>*1</sup>	171,4 $\pm$ 3,7 <sup>*2,3</sup>	175,5 $\pm$ 3,7 <sup>*2,3</sup>
ИЛ-8	24,0 $\pm$ 2,2	82,4 $\pm$ 3,4 <sup>*1</sup>	88,8 $\pm$ 4,2 <sup>*1</sup>	22,1 $\pm$ 3,5 <sup>*2,3</sup>	20,1 $\pm$ 3,5 <sup>*2,3</sup>	569,2 $\pm$ 42,2	1324,1 $\pm$ 43,1 <sup>*1</sup>	1232,2 $\pm$ 52,9 <sup>*1</sup>	540,6 $\pm$ 12,2 <sup>*2,3</sup>	550,1 $\pm$ 12,2 <sup>*2,3</sup>
ИФ $\alpha$	3,1 $\pm$ 0,6	12,4 $\pm$ 0,12 <sup>*1</sup>	8,12 $\pm$ 0,11 <sup>*1,2</sup>	6,8 $\pm$ 1,5 <sup>*1-3</sup>	8,12 $\pm$ 1,5 <sup>*1,2,4</sup>	7,1 $\pm$ 1,1	33,1 $\pm$ 0,12 <sup>*1</sup>	24,4 $\pm$ 0,01 <sup>*1,2</sup>	12,5 $\pm$ 1,4 <sup>*1-3</sup>	24,4 $\pm$ 1,4 <sup>*1,2,4</sup>
ИФ $\gamma$	4,2 $\pm$ 0,3	17,5 $\pm$ 0,1 <sup>*1</sup>	11,9 $\pm$ 0,18 <sup>*1,2</sup>	4,7 $\pm$ 0,7 <sup>*2,3</sup>	11,9 $\pm$ 0,7 <sup>*1,2,4</sup>	144,0 $\pm$ 12,6	282,12 $\pm$ 8,1 <sup>*1</sup>	211,8 $\pm$ 9,2 <sup>*1,2</sup>	144,7 $\pm$ 9,3 <sup>*2,3</sup>	144,0 $\pm$ 9,3 <sup>*1,2,4</sup>
ИЛ-4	1,0 $\pm$ 0,04	25,8 $\pm$ 2,17 <sup>*1</sup>	28,2 $\pm$ 1,4 <sup>*1</sup>	43,9 $\pm$ 0,2 <sup>*1-3</sup>	34,1 $\pm$ 0,2 <sup>*1-3</sup>	1,5 $\pm$ 0,3	44,2 $\pm$ 1,2 <sup>*1</sup>	42,1 $\pm$ 1,4 <sup>*1</sup>	57,5 $\pm$ 0,8 <sup>*1-3</sup>	55,6 $\pm$ 0,8 <sup>*1-3</sup>
ИЛ-10	6,0 $\pm$ 1,0	33,2 $\pm$ 2,8 <sup>*1</sup>	34,2 $\pm$ 3,7 <sup>*1</sup>	7,0 $\pm$ 2,6 <sup>*2,3</sup>	45,5 $\pm$ 2,6 <sup>*1-4</sup>	7,0 $\pm$ 1,3	85,9 $\pm$ 1,6 <sup>*1</sup>	82,9 $\pm$ 3,0 <sup>*1</sup>	7,1 $\pm$ 2,2 <sup>*2,3</sup>	91,1 $\pm$ 2,2 <sup>*1-3-4</sup>
ИЛ-1 Ra	450,4 $\pm$ 11,4	667,2 $\pm$ 25,4 <sup>*1</sup>	671,2 $\pm$ 24,5 <sup>*1</sup>	733,7 $\pm$ 20,3 <sup>*1-3</sup>	720,0 $\pm$ 20,3 <sup>*1-3</sup>	1700 $\pm$ 15,5	3151,3 $\pm$ 25,9 <sup>*1</sup>	3224,3 $\pm$ 35,2 <sup>*1</sup>	3626,5 $\pm$ 34,3 <sup>*1-3</sup>	3556,2 $\pm$ 34,3 <sup>*1-3</sup>

При подсчете процента измененных показателей установлено, что у больных с ОБП и ОНБП до лечения нарушенными были 100% лабораторных показателей. Традиционная терапия суммарно нормализовала и корригировала 70% показателей у больных с ОБП и 50% – у пациентов с ОНБП. Лечение с применением рефортана корригировало при ОБП 90%, при ОНБП – 80% показателей, при этом осталось измененными 10 и 20% соответственно (табл. 3). В случае лонгидазы количество скорригированных показателей при ОБП составило 80%, при ОНБП – 70%, при этом неизменными оставались 20 и 30% показателей при ОБП и ОНБП (табл. 3).

Таблица 3

**Эффективность рефортана и лонгидазы у больных ОП**

Группа больных ОП	Схема лечения	Измененные показатели до лечения, % от всех	Из них:		
			Скорригированы, %	Нормализованы, %	Оставшиеся без изменений, %
ОБП	Традиционная фармакотерапия	100	30	40	30
	Традиционная фармакотерапия + рефортан		30	60	10
	Традиционная фармакотерапия + лонгидаза		40	40	20
ОНБП	Традиционная фармакотерапия	100	50	0	50
	Традиционная фармакотерапия + рефортан		10	50	40
	Традиционная фармакотерапия + лонгидаза		30	40	30

Таким образом, рефортан и лонгидаза оказались эффективными в коррекции спонтанной и стимулированной цитокинпродуцирующей активности ПМ, причем при ОБП эффективнее оказался рефортан, а при ОНБП – лонгидаза.

Известно, что ОБП и ОНБП значительно отличаются по степени тяжести течения заболевания, комплексу формирующихся осложнений, а также прогнозам и исходам ОП. Это обусловлено механизмами повреждения поджелудочной железы при ОП разной этиологии и различиями в состоянии иммунного гомеостаза. У больных ОБП изначально возможно отсутствие изменений иммунного статуса, поскольку причиной развития ОП становится билиарная гипертензия, вызывающая попадание желчи, активирующей панкреатический сок в протоки поджелудочной железы. В случае ОНБП поджелудочная железа уже скомпрометирована длительным злоупотреблением алкоголем и у таких пациентов чаще всего выявляется состояние вторичного иммунодефицита [8], сама ткань поджелудочной железы у них значительно фиброзно изменена [9]. В этой связи нарушения со стороны иммунного гомеостаза в случае ОБП носят транзиторный характер и больше обусловлены нарушением микроциркуляции в зоне поджелудочной железы, а при ОНБП, имеющиеся изменения иммунитета хронические, обусловленные длительной интоксикацией алкоголем.

Большая иммуномодулирующая эффективность рефортана при ОБП можно объяснить тем, что препарат, обладая выраженными реологическими свойствами, в более короткие сроки купирует явления эндотоксикоза, улучшает оксигенацию тканей, что благоприятно влияет на функцию иммунцитов, эритроцитов и процессы репаративной регенерации [15]. Это играет существенную роль в отграничении очагов панкреатической деструкции, следовательно, их инфицирования, и уменьшения явлений аутоинтоксикации, что является предпосылкой восстановления функции иммунокомпетентных клеток.

Лонгидаза, более эффективная по нашим данным при ОНБП, обладает ферментативной гликолитической активностью за счет гиалуронидазы с пролонгированным эффектом, обусловленным введением в состав препарата высокомолекулярного носителя полиоксидония, имеющего собственные выраженные иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства. Подтверждением этого явилась в наших исследованиях нормализация уровня провоспалительных (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8), повышение содержания противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов и рецепторного ан-

тагониста к ИЛ-1 в супернатанте стимулированных и нестимулированных ПМ. Корригирующие эффекты лонгидазы в отношении иммунорегуляторного цитокина – ИЛ-2, проявившиеся в снижении его содержания, возможно, объясняются супрессией гиперактивации гуморальных иммунных механизмов, способных повреждать неизмененные ткани поджелудочной железы. Способность препарата повышать резистентность организма к инфекции проявилась, на наш взгляд, повышением уровня ИФ $\alpha$  и ИФ $\gamma$ . За счет наличия в составе фермента, препарат уменьшает дегенеративно-фиброзные изменения в поджелудочной железе, а также отек тканей, экссудативную реакцию, увеличивая проницаемость тканевых барьеров, облегчая движение жидкости в межклеточном пространстве и увеличивая эластичность соединительной ткани.

Таким образом, проведенные исследования обосновывают включение в традиционную фармакотерапию больных с ОБП в большей степени рефортана, а больным с ОНБП – лонгидазы.

### Литература

1. Анцупова, В.С. Нарушение баланса цитокинов при спаечных процессах органов малого таза / В.С. Анцупова, И.А. Снимщикова, А.И. Медведев // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2006. – №24.- С. 135-141.
2. Винник, Ю.С. Совершенствование дифференциальной диагностики и прогнозирования течения деструктивных форм острого панкреатита / Ю.С. Винник, С.В. Миллер, О.В. Теплякова // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2009. – Т.168. – №6. – С.16-20.
3. Гублер, Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин – Л.: Медицина, 1973. – 141 с.
4. Демиденко, В.А. Иммуномодулирующие эффекты рефортана в послеоперационном периоде у пациенток с хроническим сальпингоофоритом / В.А. Демиденко, А.А. Конопля // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2007. – №3. – С.60-65.
5. Земсков, А.М. Клиническая иммунология: учебник для вузов / А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов – «ГЭОТАР-Медиа», 2008. – 432 с.
6. Зинкин, В.Ю. Способ количественной оценки кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человека / В.Ю. Зинкин, М.А. Годков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – №8. – С.26-30.
7. Иммунометаболические эффекты регуляторов энергетического обмена при нарушении гомеостаза / Л.Г Прокопенко [и др.]; под ред. Л.Г. Прокопенко. – Курск, 2006 – 329 с.
8. Конопля, А.И. Применение иммунокорректоров в комплексной терапии острого панкреатита / А.И., А.Л. Локтионов, П.М. Назаренко, Д.А. Пехов // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, № 1. – С. 50-52.
9. Назаренко, П.М. Хирургические и эндоскопические методы лечения заболеваний большого сосочка двенадцатиперстной кишки и их клинико-анатомическое обоснование / П.М. Назаренко, Канищев Ю.В., Д.П. Назаренко – Курск, 2005. – 143 с.
10. Никулин, М.П. Плазмозамещающие препараты на основе гидроксипроксиэтилкрахмалов и их клиническое применение / М.П. Никулин, В.Ю. Сельчук, С.С. Чистяков // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 14. – С. 1023-1027.
11. Полиоксидоний в клинической практике / А.В. Караулов [и др.]; под ред. А.В. Караулова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 136 с.
12. Савельев, В.С. Хирургический сепсис: клинико-патологоанатомические аспекты / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, О.Д. Мишнев, А.И. Щеголев // Архив патологии. – 2007. – Т.69, №4. – С.59-63.
13. Уханова, И.Ю. Системная и локальная цитокинопродукция у больных с деструктивными формами острого панкреатита / И.Ю. Уханова, А.В. Караулов, А.Л. Локтионов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т.9, №1. – С.129-132.
14. Хайтов, Р.М. Руководство по клинической иммунологии: иммунодиагностика заболеваний иммунной системы / Р.М. Хайтов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
15. Эрстекис, А.Г. Применение рефортана для улучшения качества отмытых эритроцитов при проведении искусственного кровообращения у детей с тяжелыми врожденными пороками сердца / А.Г. Эрстекис // Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України Збірник наукових праць. – 2009. – №1. – С.129-133.

## LONGIDAZA AND REFORTAN IN CORRECTION OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF PERITONEAL MACROPHAGES AT THE ACUTE PANCREATITIS

**V.A. Lazarenko<sup>1</sup>**

**A.L. Loktionov<sup>1</sup>**

**A.I. Konoplya<sup>1</sup>**

**I.P. Parfenov<sup>2</sup>**

**A.L. Yarosh<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Kursk State Medical University*

*<sup>2</sup>Belgorod State University*

*e-mail: yarosh78@rambler.ru*

At patients with acute biliary pancreatitis and, in greater degree, at nonbiliary pancreatitis, rising of in vitro spontaneous and stimulation abilities of cells to product proinflammatory (TNF  $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8,  $\alpha$ -IFN,  $\gamma$ -IFN), antiinflammatory (IL-4, IL-10) cytokines, receptor antagonist IL-1 (IL-1 Ra) is revealed. Traditional treatment at patients with biliary pancreatitis normalises ability of peritoneal macrophages to spontaneous and stimulating production the TNF  $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-8, IFN-  $\alpha$ , and, partially, correct level of other investigated indicators, and at acute nonbiliary pancreatitis – only partially correct spontaneous and stimulating production of  $\alpha$ -IFN,  $\gamma$ -IFN and IL-6. Including in traditional pharmacotherapy refortan is effective at acute biliary pancreatitis, and application of longidaza is more preferable at acute nonbiliary pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis, peritoneal macrophages, cytokines, longidaza, refortan.