

УДК 616.381-002:615.03

**В.А. ГОРСКИЙ, М.В. ХОРЕВА, М.А. АГАПОВ, В.П. АРМАШОВ**

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

## Обоснование необходимости включения в комплексную терапию панкреонекроза препаратов, обладающих цитокинингибирующей активностью

**Горский Виктор Александрович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета, тел. +7-903-218-81-81, e-mail: gorviks@yandex.ru

**Хорева Марина Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры иммунологии медико-биологического факультета, тел. +7-916-294-01-67, e-mail: markhoreva@yandex.ru

**Агапов Михаил Андреевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета, тел. +7-916-365-79-20, e-mail: getinfo911@mail.ru

**Армашов Вадим Петрович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета, тел. +7-916-754-29-23, e-mail: armashovvp@mail.ru

*Авторами были обнаружены существенные отличия в параметрах функциональной активности системы TLR у больных ПН в зависимости от тяжести течения заболевания. Использование данных показателей возможно в качестве мишеней для терапевтического воздействия. Антимедиаторная терапия НПВС «Лорноксикам» в исследовании привела к существенному улучшению результатов лечения больных ПН.*

**Ключевые слова:** панкреонекроз (ПН), цитокины, Толл-подобные рецепторы (TLR), антимедиаторная терапия.

**V.A. GORSKIY, M.V. KHOREVA, M.A. AGAPOV, V.P. ARMASHOV**

Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanov Str., Moscow, Russian Federation, 117997

## Justification the necessity of integrating drugs with cytokine-inhibiting action into complex therapy of pancreatic necrosis

**Gorskiy V.A.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Experimental and Clinical Surgery, tel. +7-903-218-81-81, e-mail: gorviks@yandex.ru

**Khoreva M.V.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Immunology, tel. +7-916-294-01-67, e-mail: markhoreva@yandex.ru

**Agapov M.A.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Experimental and Clinical Surgery, tel. +7-916-365-79-20, e-mail: getinfo911@mail.ru

**Armashov V.P.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Experimental and Clinical Surgery, tel. 8-916-754-29-23, e-mail: armashovvp@mail.ru

*The authors have found significant variations in the functional activity parameters of the TLR system in patients with PN depending on the disease severity. These indicators can be used as a target for therapeutic treatment. Antimediator therapy with NSAID "Lornoxicam" in the course of this research resulted in considerable improvement of the outcomes of medical treatment of the patients with PN.*

**Key words:** pancreatic necrosis (PN), cytokines, Toll-like receptors (TLR), NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs), antimediator treatment.



Неуклонный рост заболеваемости острым панкреатитом, особенно его деструктивными формами, сохраняющаяся высокая частота летальных исходов, неоднозначность подходов в вопросах лечебной тактики и неудовлетворительные результаты лечения обосновывают актуальность проблемы и необходимость проведения исследований, направленных на ее решение.

**Цель исследования** — обосновать необходимость применения антимедиаторной терапии в комплексном лечении больных панкреонекрозом (ПН).

**Материал и методы**

Исследование выполняли в клинике кафедры экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Иммунологические исследования проводили на кафедре иммунологии того же университета.

В рандомизированное проспективное исследование включены 334 пациента ПН в возрасте от 25 до 68 лет. Мужчин было 211 (63,2 %), женщин 123 (36,8 %). Диагностическая и лечебная концепции базировались на общепринятых методах, принятых в г. Москве в соответствии с приказом № 320 Департамента здравоохранения.

Пациенты были разделены на две группы. У 246 больных группы сравнения проводилась стандартная общепринятая консервативная терапия. 88 пациентов основной группы дополнительно в качестве антимедиаторной терапии получали препарат лорноксикам. Последний вводили внутривенно капельно 2 раза в день в течение пяти суток от момента поступления в дозировке 32, 32, 24, 16 и 16 мг.

В соответствии с количеством баллов по шкале APACHEII пациенты каждой группы были разделены на 4 подгруппы (табл. 1). Это соотносится с рекомендациями оценки тяжести острого панкреатита M.S. Petrov, J.A. Windsor [2010].

Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, выраженности сопутствующей патологии и степени тяжести состояния.

Для определения эффективности антимедиаторной терапии оценивали следующие показатели: тяжесть течения ПН по шкале APACHE II, экспрессию матричной РНК (мРНК) толл-рецепторов (TLR2, TLR4), поверхностную экспрессию TLR2, TLR4, уро-

вень цитокинов (ИЛ6, ИЛ8, ФНО $\alpha$ , ИЛ10), частоту осложнений фазы панкреатогенной токсемии и количество гнойно-деструктивных форм, общую летальность.

После забора периферической крови у больных ПН проводили выделение суспензии мононуклеарных клеток (МНК) по методу Bouum. Затем МНК культивировали в полной среде RPMI 1640. В качестве лигандов TLR использовали следующие стимуляторы: липополисахарид (ЛПС), пептидогликан (ПГ). Концентрацию цитокинов в полученных супернатантах определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов для иммуноферментного анализа фирмы e-Biosciences. Экспрессию молекул TLR2, TLR4 на поверхности клеток оценивали методом цитофлуориметрии на проточном цитометре FACScan (Becton Dickinson, США). Для выделения РНК из МНК периферической крови человека использовали коммерческие наборы «RNeasy Plus Mini Kit» производства фирмы QIAGEN. При проведении реакции обратной транскрипции (ОТ-ПЦР) использовали набор реагентов «High capacity RNA to cDNA Master mix» производства Applied Biosystems. Полученную кДНК использовали для проведения ПЦР. Затем производили постановку полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени (метод  $\Delta\Delta Ct$ ). Анализ проводили на приборе 7500, Applied Biosystems.

Статистическую обработку результатов исследования производили в программном пакете Stat Soft Statistica 6.0 с использованием непараметрических критериев. Для сравнения групп по количественным признакам использовали U-критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона. Различия показателей в группах считали статистически значимым при  $p < 0,05$ .

**Результаты**

У пациентов с легкой степенью тяжести исходного состояния ( $n = 43$ ) в обеих исследуемых группах заболевание протекало достаточно благоприятно. Осложнений не наблюдали. Летальных исходов не было. Статистически значимых различий в баллах по шкале APACHE II, а также в исследуемых показателях в динамике заболевания между группами больных не отмечено.

У больных при средней степени тяжести исходного состояния ( $n = 182$ ) в показателях экспрес-

**Таблица 1.**  
**Распределение больных по степени тяжести состояния (шкала APACHEII) на момент поступления**

Степень тяжести (в баллах по APACHEII)	Группы больных		Всего	p
	основная (n = 88)	сравнения (n = 246)		
Легкая (6–9 баллов)	15 (17 %)	28 (11,4 %)	43 (12,8 %)	0,19
Средняя (10–14 баллов)	48 (54,5 %)	134 (54,5 %)	182 (54,5 %)	0,71
Тяжелая (15–18 баллов)	11 (12,6 %)	37 (15 %)	48 (14,4 %)	0,07
Крайне тяжелая (19–23 балла)	14 (15,9 %)	47 (19,1 %)	61 (18,3 %)	0,44
Всего	88 (100 %)	246 (100 %)	334 (100 %)	



сии мРНК TLR2 и TLR4, поверхностной экспрессии TLR2, TLR4 статистически значимой разницы между группами не обнаружено. При определении секреции цитокинов наблюдали статистически значимое снижение уровня ФНО $\alpha$ , ИЛ6, ИЛ8 у больных, получавших антимицелитарную терапию на 3-и сутки стационарного лечения.

С ухудшением тяжести состояния увеличивалось число пациентов с осложнениями панкреатогенной токсемии. В основной группе ( $n = 48$ ) системные осложнения панкреатогенной токсемии наблюдались у 31 (64,6 %) больного, в группе сравнения ( $n = 134$ ) — у 93 (69,4 %) больных ( $p = 0,512$ ).

Гнойно-деструктивные формы ПН при средней степени тяжести исходного состояния в основной группе отмечены у 1 (2,1 %), в группе сравнения — у 7 (5,2 %) больных.

В основной группе были оперированы 13 пациентов (27,1 %), в группе сравнения — 64 (47,8 %) ( $p = 0,012$ ). Основными видами оперативных вмешательств в 1-й и 2-й группах в данной категории больных были санационные лапароскопии (25 %) и (40,3 %) соответственно и пунктирно-дренирующие вмешательства под УЗИ-контролем (7,5 %) во 2-й группе. В основной группе пунктирно-дренирующие вмешательства не выполнялись. Традиционные открытые вмешательства выполнены по поводу гнойно-деструктивных осложнений у 1 (2,1 %) и 3 (2,3 %) больных 1-й и 2-й групп соответственно.

Летальных исходов в основной группе не было. В группе сравнения умерло 3 больных (2,2 %). У всех пациентов средней степени тяжести исходного состояния группы сравнения летальные исходы явились следствием системных осложнений панкреатогенной токсемии.

На 7-е сутки стационарного лечения средний балл по шкале APACHEII у больных основной группы был статистически значимо ниже, чем в группе сравнения ( $p = 0,012$ ). Это свидетельствует о положительном влиянии антимицелитарной терапии на динамику заболевания.

У больных при тяжелой степени исходного состояния ( $n = 48$ ) экспрессия мРНК TLR2 на 1-е сутки в 40 раз превышала показатели здоровых доноров. В дальнейшем происходило ее снижение, причем более интенсивно ( $p = 0,126$ ) в группе больных, получавших антимицелитарную терапию. Экспрессия мРНК TLR4 также характеризовалась повышением во все временные промежутки, но статистически значимых различий между группами не отмечено. Единственное статистически значимое повышение поверхностной экспрессии относительно нормы наблюдали в группе сравнения на 3-и сутки для TLR2 ( $p = 0,126$ ).

При анализе уровня цитокинов на фоне проведения антимицелитарной терапии отмечали статистически значимое снижение секреции ФНО $\alpha$ , ИЛ8, ИЛ6 на 3-е и 7-е сутки ( $p = 0,012$ ).

У всех больных тяжелой степени исходного состояния в ходе лечения отмечено развитие одного или нескольких системных осложнений панкреатогенной токсемии. Причем панкреатогенный шок, как самое тяжелое из них, встречался у 1 (9,1 %) и 9 (24,3 %) больных 1-й и 2-й групп соответственно ( $p = 0,016$ ).

У 2 больных основной группы (18,2 %) развились гнойно-деструктивные осложнения. Забрюшинная флегмона диагностирована также у 2 (5,4 %) пациентов группы сравнения.

В основной группе больных при тяжелой степени были оперированы 7 (63,7 %), в группе сравнения — 23 (62,2 %) пациента. Основным вмешательством была санационная лапароскопия, выполненная у 5 (45,5 %) больных основной группы и 18 (48,6 %) группы сравнения. Пунктирно-дренирующие операции под контролем УЗИ произведены у 2 (18,2 %) и 4 (10,8 %) 1-й и 2-й групп соответственно. Открытые вмешательства выполнены у 2 больных (18,2 %) в основной группе и у 3 пациентов (8,1 %) в группе сравнения.

В основной группе при тяжелой степени тяжести исходного состояния скончался 1 (9,1 %) больной. В группе сравнения умерло 15 (40,5 %). Причиной смерти пациента в основной группе явился панкреатогенный шок, в группе сравнения у 9 (24,3 %) пациентов развитие ПОН или панкреатогенного шока. 2 (5,4 %) больных скончались от гнойно-деструктивных осложнений ПН. А у 4 (10,8 %) пациентов, несмотря на асептическое течение ПН, смерть наступила от хронической алкогольной интоксикации с поражением органов мишеней.

Данные динамики среднего балла по шкале APACHEII у пациентов с тяжелой степенью исходного состояния свидетельствуют о наличии статистически значимой разницы между группами уже на 7-е сутки стационарного лечения ( $p = 0,025$ ), что говорит о более благоприятном течении заболевания у больных основной группы.

При анализе результатов лечения в обеих группах пациентов с крайне тяжелой степенью исходного состояния ( $n = 61$ ) обращала на себя внимание высокая летальность в ранние сроки. Поэтому проследить динамику исследуемых показателей в течение всего периода наблюдений было не всегда возможно.

В 1-е сутки стационарного лечения экспрессия мРНК TLR2 была повышена более чем в 40 раз. В динамике заболевания наблюдалось статистически значимое снижение экспрессии мРНК TLR2 в основной группе. Значимых различий в экспрессии мРНК TLR4 в динамике заболевания не выявлено.

Интенсивность поверхностной экспрессии TLR2 и TLR4 статистически значимо в группах не различалась. Обращала внимание изначально низкая степень поверхностной экспрессии TLR2 в обеих группах больных по отношению к здоровым донорам.

При анализе уровня цитокинов отметили двукратное повышение ФНО $\alpha$ , ИЛ6, ИЛ8 в первые сутки заболевания в обеих группах. В дальнейшем секреция ИЛ6 в основной группе статистически значимо снижалась на 3-и, 7-е, а ФНО $\alpha$  и ИЛ8 на 12-е сутки стационарного лечения.

Все пациенты обеих групп крайне тяжелой степени имели комбинации 2 или более системных осложнений панкреатогенной токсемии.

Полиорганная недостаточность (ПОН) возникла у 5 (35,7 %) больных основной группы и у 20 (42,6 %) группы сравнения ( $p = 0,212$ ). Различные комбинации сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной и печеночной недостаточности наблюдали у 3 (21,4 %) больных основной группы и у 9 (19,1 %) группы сравнения ( $p = 0,326$ ).

Гнойно-деструктивные формы ПН отмечены у 2 (14,3 %) больных основной группы и 10 (21,3 %) больных группы сравнения ( $p = 0,126$ ).

Из всех больных крайне тяжелой степени оперированы в основной группе 10 (71,4 %), в группе сравнения 37 (78,7 %). Пунктирно-дренирующие



вмешательства были выполнены у 1 (7,1 %) больного основной группы и у 4 (8,5 %) группы сравнения.

Общая летальность в группе пациентов, в комплексном лечении которых применялась антимедиаторная терапия, составила 35,7 %. У всех 5 пациентов основной группы причиной смерти была ПОН. В группе сравнения умерло 35 (74,5 %) пациентов ( $p = 0,003$ ). Преобладающее количество летальных исходов (у 31 пациента, что составило 65,9 %) было связано с развитием системных осложнений панкреатогенной токсемии.

При анализе изменений среднего балла по шкале APACHEII оказалось, что статистически значимая разница между группами появляется уже на 3-и сутки стационарного лечения. В дальнейшем средний балл в группе сравнения был достоверно выше, чем в основной группе. Это свидетельствует о более благоприятном течении заболевания у больных, получавших антимедиаторную терапию.

Осложнения панкреатогенной токсемии развились у 172 (51,5 %) из 334 пациентов (табл. 2).

При этом ССН диагностирована у 61 пациента, ОПоч.Н — у 127, интоксикационный делирий — у 51, недостаточность ЖКТ, проявившаяся парезом кишечника, — у 146, респираторный дистресс-синдром, потребовавший ИВЛ, — у 37, острая печеночная недостаточность — у 80 больных. Общее количество больных в основной группе с наличием тех или иных осложнений панкреатогенной токсемии составило 31 (35,2 %), а в группе сравнения — 141 (57,3 %). Данный показатель статистически значимо различался между группами ( $p = 0,00034$ ).

В основной группе от осложнений панкреатогенной токсемии умерло 6 больных (6,8 %), во всех случаях причиной смерти явилось развитие ПОН. Во второй группе ПОН, приведшая к смерти, имела место у 47 (19,1 %) пациентов. Иными словами, между группами выявлено статистически значимое различие ( $p = 0,006$ ) в частоте развития фатальной ПОН как осложнения панкреатогенной токсемии.

Гнойно-деструктивные осложнения ПН отмечены у 25 (7,5 %) больных. При этом в основной группе было 5 пациентов (5,7 %). У 4 больных имело место развитие забрюшинной флегмоны, у 1 гнойный

перитонит. В группе сравнения гнойные формы ПН зафиксированы у 20 больных (8,1 %).

Панкреатогенный абсцесс (ПА) был диагностирован у 13 больных (1-я группа — 1 (1,1 %); 2-я — 12 (4,9 %)), что составило 3,9 % среди всех больных ПН и 52 % среди больных с гнойными осложнениями ПН.

ПА как единственное гнойно-деструктивное осложнение наблюдался у 4 (30,8 %) больных, умерших среди них не было. Характерным было сочетание ПА с другими гнойно-деструктивными осложнениями, в том числе с перитонитом — у 5 (38,5 %) больных, с аррозивным кровотечением — у 3 (23,1 %). У одного умершего пациента наблюдался прорыв ПА в брюшную полость с развитием фибринозно-гнойного перитонита.

В частоте развития гнойно-деструктивных осложнений между группами больных, статистически значимые различия отсутствовали ( $p = 0,126$ ). Поэтому можно говорить о том, что проведение антимедиаторной терапии не влияло на частоту развития гнойно-деструктивных осложнений ПН.

В группе сравнения суммарно по всем категориям степени тяжести общая летальность составила 21,5 % (53 больных). В основной группе умерло 6 больных (6,8 %) ( $p = 0,003$ ). Основной причиной наступления летальных исходов в обеих группах были различные осложнения панкреатогенной токсемии.

### Обсуждение

ПН всегда сопровождается выраженной в той или иной степени системной воспалительной реакцией [1]. На сегодняшний день известно, что ведущую роль в патогенезе острого панкреатита играют медиаторы воспаления: провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО $\alpha$ , а также циклооксигеназа (ЦОГ) и другие медиаторы [2]. Гепарин сульфат и панкреатическая эластаза могут приводить к активации TLR, выбросу провоспалительных цитокинов, что впоследствии может усугубляться при присоединении инфекции [3]. Чрезмерная активация иммунной системы, гиперпродукция провоспалительных цитокинов («цитокиновый шторм») на первой неделе заболевания

**Таблица 2.**  
**Частота осложнений панкреатогенной токсемии**

Вид осложнения панкреатогенной токсемии	Основная группа (n = 88)	Группа сравнения (n = 246)	p
ССН	12 (13,6 %)	49 (19,9 %)	0,191
ОПоч.Н	28 (31,8 %)	99 (40,2 %)	0,163
Интоксикационные расстройства сознания	9 (10,2 %)	42 (17,1 %)	0,126
КН	30 (34,1 %)	116 (47,2 %)	<b>0,034</b>
ОДН	9 (10,2 %)	28 (11,4 %)	0,767
ОПеч.Н	19 (21,6 %)	61 (24,8 %)	0,546
Панкреатогенный шок	6 (6,8 %)	30 (12,2 %)	0,276
Всего	31 (35,2 %)	141 (57,3 %)	<b>0,00034</b>
Летальность	6 (6,8 %)	47 (19,1 %)	<b>0,006</b>

ССН — сердечно-сосудистая недостаточность; ОПоч.Н — острая почечная недостаточность; ОПеч.Н — острая печеночная недостаточность; ОДН — острая дыхательная недостаточность; КН — кишечная недостаточность



могут привести к развитию системной воспалительной реакции, повреждению тканей и в тяжелых случаях ПОН [1].

Идет активный поиск лекарственных средств, подавляющих TLR-опосредованные сигнальные пути [4]. Лорноксикам — нестероидный противовоспалительный препарат группы оксикамов. Принципиальный механизм его действия заключается в ингибировании ЦОГ, ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты. Под влиянием лорноксикама подавляются синтез простагландинов (ПГ), выработка активных форм кислорода лейкоцитами и другие механизмы воспалительного процесса [5]. Недавно показано, что лорноксикам внутриклеточно ингибирует активацию ядерного фактора-кВ, т. е. фактора транскрипции, не позволяя выполнять репликацию мРНК и производить новые TLR [6]. Тем самым непосредственно и опосредованно препарат уменьшает выброс цитокинов из клетки. Причем действие препарата распространяется практически на весь пул интерлейкинов [7].

Нашими исследованиями [8, 9] было установлено, что у всех больных ПН до начала лечения наблюдали повышение экспрессии мРНК TLR2 прямо пропорционально исходной тяжести состояния. При этом у больных, получавших антимиediatorную терапию, экспрессия мРНК TLR2 снижалась уже на 3-и сутки. Экспрессия мРНК TLR4 статистически значимо не менялась. Кроме того, была выявлена одна особенность, указывающая на наличие собственных внутриклеточных механизмов регуляции интенсивности воспалительной реакции. Речь идет о диссонансе в уровне повышения внутриклеточной и поверхностной экспрессии в группах. Количество мРНК TLR2 у больных ПН увеличивалось примерно в 40 раз по отношению к здоровым донорам, а количество TLR2 на поверхности увеличивалось лишь в 2 раза. То есть клетка каким-то образом препятствует встраиванию в мембрану еще большего количества TLR2. Ведь теоретически, чем больше TLR2 на поверхности клетки, тем с большим количеством эндогенных лигандов может произойти взаимодействие и тем большим выбросом количества цитокинов это должно завершиться. В чем причина такого несоответствия повышения поверхностной и внутриклеточной экспрессии TLR2, в рамках исследования нам установить не удалось. Можно лишь предположить, что, кроме TLR2, действующих на поверхности клетки, существуют еще и внутриклеточные формы TLR, которые пока для определения недоступны.

Начальный период ПН характеризовался повышением секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ6, ИЛ8, ФНОα). У больных, получавших антимиediatorную терапию, на 3-и сутки лечения отмечалось статистически значимое снижение продукции провоспалительных цитокинов. Статистически значимых колебаний в секреции противовоспалительного цитокина ИЛ10 в динамике заболевания не получено.

В 1-е сутки фазы панкреатогенной токсемии наблюдали значительное повышение спонтанной секреции ФНОα и увеличение экспрессии мРНК TLR2. Это соотносится с представлениями, что ФНОα является одним из основных эффекторных цитокинов, обладающих непосредственным воздействием на ткани за счет активации апоптоза. Именно избыточная концентрация данного цитокина обуславливает тяжесть системных осложнений ПН в начале заболевания. Уровень ФНОα у больных

группы сравнения на 3-и сутки достигал своего максимума. То же наблюдали в отношении внутриклеточной и поверхностной экспрессии TLR2. Это можно объяснить улучшением в микроциркуляторном русле на 3-е сутки и изменениями параметров гемодинамики. Кровь начинает поступать в зоны панкреатогенной деструкции, которые ранее были малодоступны для перфузии. В результате реперфузии в кровотоки попадает большое количество DAMP со всеми вытекающими последствиями. Исходя из этих представлений пятидневный курс антимиediatorной терапии является наиболее оправданным. Кроме того, данный цитокин может быть маркером выраженности ССВР, что позволяет прогнозировать высокую вероятность развития органной недостаточности. Снижение спонтанной выработки ФНОα в динамике заболевания может служить фактором благоприятного течения ПН.

И наоборот, повышение внутриклеточной и поверхностной экспрессии TLR2 является прогностически неблагоприятным фактором риска возникновения осложнений панкреатогенной токсемии. Пациенты с изначально высоким уровнем экспрессии мРНК TLR2 в большей степени подвержены развитию системных осложнений. Снижение показателя в динамике заболевания ассоциируется с более благоприятным течением ПН, у таких пациентов наблюдается быстрое купирование проявлений ССВР. При этом применение антимиediatorной терапии снижает частоту развития системных осложнений и летальность в 2,8 раза.

Однако немаловажным является тот факт, что при введении лорноксикама не наблюдается снижения внутриклеточной и поверхностной экспрессии TLR2 до показателей, полученных у здоровых доноров. Таким образом, клетка сохраняет потенциал для возможного ответа при появлении экзогенного (микробного) фактора при нагноении. То есть иммунная защита находится в паритете — чрезмерное повышение внутриклеточной и поверхностной экспрессии TLR2 опасно из-за возможности развития чрезмерного по силе воспалительного ответа, но и недостаток может привести к формированию неполноценной защиты против экзогенных факторов.

Значительное повышение спонтанной секреции ИЛ-6 и снижение поверхностной экспрессии TLR2 в 1-е сутки является, по нашему мнению, прогностически неблагоприятными факторами риска развития гнойных осложнений. В нашем исследовании антимиediatorная терапия статистически значимо не влияла на частоту гнойных осложнений ПН.

Таким образом, в результате исследования были обнаружены существенные отличия в параметрах функциональной активности системы TLR между пациентами с различным клиническим течением ПН. Поэтому можно говорить о том, что интенсивность поверхностной и внутриклеточной экспрессии TLR на МНК, цитокиновый профиль, являющийся существенными компонентами патогенеза панкреонекроза и во многом определяют клиническое течение заболевания. Использование данных показателей возможно не только в качестве прогностических критериев течения заболевания, но и в качестве мишеней для терапевтического воздействия. Поэтому диагностическая и лечебная тактика у больных ПН должна строиться с учетом оценки функциональной активности системы TLR, что является эффективным не только в прогнозировании



нии, но и в лечении данных пациентов. Антимедиаторная терапия в нашем исследовании привела к существенному улучшению результатов лечения данной категории пациентов. Включение в комплекс консервативных мероприятий антимедиаторной терапии у больных ПН позволяет добиться снижения количества осложнений панкреатогенной токсемии и летальности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Weber C.K. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis / C.K. Weber, G. Adler // *Pancreatol.* — 2001. — Vol. 1. — P. 356–362.
2. Novovic S. Proinflammatory cytokines in alcohol or gallstone induced acute pancreatitis. A prospective study / S. Novovic, A.M. Andersen, A.K. Ersboll, O.H. Nielsen et al. // *Journal of Pancreas*. — 2009. — Vol. 10 (3). — P. 256–261.
3. Hietaranta A. Proinflammatory effects of pancreatic elastase are mediated through TLR4 and NF- $\kappa$ B / A. Hietaranta, H. Mustonen, P. Puolakkainen, R. Haapiainen, E. Kemppainen // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2004. — Vol. 323(1). — P. 192–196.
4. Hong-Geller E. Targeting toll-like receptor signaling pathways for design of novel immuno therapeutics / E. Hong-Geller, A. Chaudhary, S. Lauer // *Curr. Drug. Discov. Technol.* — 2008. — Vol. 5 (1). — P. 29–38.
5. Berg J. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin(IL)-6 in vitro / J. Berg, H. Fellier, T. Christoph, J. Grarur, D. Strimmeder // *Inflamm. Res.* — 1999. — Vol. 48. — P. 369–379.
6. Yin J. Lornoxicam suppresses recurrent herpetic stromal keratitis through down-regulation of nuclear factor- $\kappa$ B: an experimental study in mice / J. Yin, Z. Huang, Y. Xia et al. // *Molecular Vision*. — 2009. — Vol. 15. — P. 1252–1259.
7. Gorsky V. Antimediator therapy as a part of the complex treatment of acute destructive pancreatitis / V. Gorsky, M. Agapov, M. Khoreva, I. Leonenko // Abstracte 43rd European Pancreatic Club (EPC) Meeting, Magdeburg, June 22–25, 2011. — 2011. — P. 178.
8. Ковальчук Л.В. Экспрессия TLR2 и TLR4 в мононуклеарных клетках периферической крови больных острым деструктивным панкреатитом / Л.В. Ковальчук, В.А. Горский, М.В. Хорева, М.А. Агапов и др. // *Цитокины и воспаление*. — 2012. — Т. 11. — № 4. — С. 50–56.
9. Горский В.А. Оценка возможности влияния антимедиаторной терапии на экспрессию матричной РНК в мононуклеарных клетках крови больных острым деструктивным панкреатитом / В.А. Горский, М.А. Агапов, М.В. Хорева, И.В. Леоненко // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. — 2012. — Т. 5. — № 2. — С. 268–272.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### НОВЫЙ ТЕСТ ПОМОЖЕТ УЗНАТЬ, ПРИЖИВАЕТСЯ ЛИ ТРАНСПЛАНТАТ

В США каждый год проходит около 30 тысяч операций по пересадке органов. 20–50 % таких операций в течение пяти лет «проваливаются». Во многих случаях это происходит потому, что иммунная система человека не идентифицирует донорский орган как свой. В результате происходит отторжение трансплантата. Исследователи из Школы медицины Перельмана Университета Пенсильвании (Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania) открыли способ, который поможет увидеть, идет ли в организме процесс отторжения или нет. У новой методики есть два основных преимущества: во-первых, с ее помощью можно обнаружить, что процесс уже идет, на более ранних сроках, во-вторых – она не так болезненна, как биопсия, для анализа достаточно образца крови. Новый метод заключается в анализе концентрации и состава экзосом. Многие клетки выделяют небольшие капсулы, которые содержат протеины и другие молекулы материнских клеток. Такие капсулы называют экзосомами. Ученые не имеют точной информации, зачем они нужны, но известно, что они могут влиять на клетки, находящиеся вокруг. На поверхности экзосом есть протеиновые маркеры – антигены МНС (главного комплекса гистосовместимости). По этим антигенам иммунная система отличает «свои» клетки от «чужих». Антигены МНС донора и реципиента отличаются, и именно на этом основана методика: чем меньше донорских экзосом содержится в крови реципиента, тем больше вероятность, что процесс отторжения находится в активной фазе. Дальнейшая работа показала, что экзосомы содержат инсулин и другие гормоны, и этот «груз» менялся во время отторжения пересаженного органа. Исследователи заявили, что, возможно, эти изменения могут быть показателем того, какой именно ущерб был нанесен организму. Кроме пересаженных клеток поджелудочной железы, ученые также протестировали новый тест при пересадке почки, и экзосомы при этом были обнаружены не только в крови, но и в моче.

Источник: Medportal.ru