

УДК 616.37-002.1-036.12-07:616.155.32-078.33

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2025.2.15 EDN: JJVKSO

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ**© Акулёнок Е.В., Иванишкина Е.В.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Изучение современных литературных данных относительно состояния клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, функциональной активности иммунокомпетентных клеток различными методами в аспекте хронического панкреатита с определением эффективности комплексной иммунокорригирующей терапии.

Методика. Обзор основан на анализе литературных источников научных электронных библиотек «PubMed», «Elsevier», «Cyberleninka». Отобранные публикации актуальны, соответствуют тематике и представляют собой данные ведущих отечественных и зарубежных исследований последнего десятилетия.

Результаты. Повышение концентрации IgA, IgG, В-клеток, ЦИК обусловлено выраженным хроническим воспалением ткани ПЖ, непостоянством антигенного состава, аутоантигенной стимуляцией. Установлена дисфункция клеточного иммунитета при ХП: снижение содержания Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), функциональной активности HLA-DR+ лимфоцитов, индекса иммунорегуляции (CD4+ / CD8+) при одновременном повышении активности цитотоксических клеток (CD8+), натуральных киллеров CD 16+ и фагоцитарной активности нейтрофилов, процента лимфоцитов с морфологическими признаками фрагментации ядра – $\mu 1$ с вариабельностью дисбаланса при различных формах ХП.

Выводы. Выявлена тенденция увеличения интереса исследователей к показателям иммунного статуса пациентов с ХП, аспектам иммунологического дисбаланса в патогенезе хронического панкреатита, обоснованию внедрения иммунокорректирующих препаратов в классическую терапию ХП. Выраженность иммунологических нарушений коррелирует с распространением патологического процесса в ПЖ и затяжным вялотекущим воспалением у больных с различными формами ХП. Изучение нарушений иммунореактивности организма имеет высокую диагностическую и прогностическую ценность, лежит в основе современной иммунокоррекции форм ХП.

Ключевые слова: хронический панкреатит, иммунологический статус, параметры клеточного иммунитета, иммунофенотипирование, цитокиновая регуляция, воспаление

PECULIARITIES OF IMMUNOPHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF BLOOD CELLS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS**Akulenok E.V., Ivanishkina E.V.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. Study of literature data regarding the state of cellular and humoral links of the immune system, functional activity of immunocompetent cells by various methods in the aspect of chronic pancreatitis with effectiveness of complex immunocorrective therapy.

Methods. The review is based on the analysis of literature sources of scientific electronic libraries "PubMed", "Elsevier", "Cyberleninka". The selected publications are relevant, correspond to the topic and represent the data of the leading Russian and foreign studies of the last decade.

Results. Increased concentration of IgA, IgG, B-cells, CIC is caused by pronounced chronic inflammation of pancreas, inconstancy of antigenic and autoantigenic composition. Dysfunction of cellular immunity in pancreatitis has been established: decrease of T-lymphocytes (CD3+), T-helpers

(CD4+), functional activity of HLA-DR+ lymphocytes, immunoregulation index (CD4+ / CD8+). The activity of cytotoxic cells (CD8+), natural killer CD 16+ and phagocytic activity of neutrophils, lymphocytes with morphological signs of nucleus fragmentation - μ l with variability of imbalance in different forms of chronic pancreatitis increased.

Conclusions. The increase of scientists' interest to the immune status of patients with pancreatitis, aspects of immunologic imbalance in the pathogenesis of chronic pancreatitis, justification of introduction of immunocorrective drugs in the classical therapy of pancreatitis has been revealed. The activity of immune inflammation correlates with the spread of the pathologic process in the pancreas and prolonged inflammation in patients with various forms of chronic pancreatitis. Knowledge of disorders of immunoreactivity of the organism has a high diagnostic and prognostic value, is the basis of modern immunocorrection of forms of pancreatitis.

Keywords: chronic pancreatitis, immunological status, cellular immunity parameters, immunophenotyping, cytokine regulation, inflammation

Введение

За последние 5 лет распространенность хронического панкреатита (ХП) – прогрессирующего заболевания с гибелью/атрофией паренхиматозных клеток и фиброзом стромы, образованием кист и конкрементов, с развитием внутри- и внешнесекреторной недостаточности, увеличилась в 3,17 раз – до 50 случаев на 100 тысяч населения с тенденцией к «омоложению» – снижению среднего возраста заболеваемости с 50 до 39 лет с 4-х кратным увеличением среди подростков и к возрастанию случаев нетрудоспособности до 40%, летальности – до 5,1% [2, 7]. Проблема ХП остается одной из наиболее сложных в панкреатологии, клинической гастроэнтерологии; изучение патофизиологических основ заболевания и реактивности организма сохраняет свою актуальность. Существенную роль при этом играет значение иммунологических позиций в развитии и течении хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ).

Изучение иммунного статуса у больных ХП отражено в работах последних лет, посвященных изменениям звеньев иммунной системы (ИС) в патогенезе панкреатита, роли медиаторов воспаления, цитокинов, продуктов и состояния системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты организма, регуляторных факторов, факторов фиброзо- и камнеобразования (литостатина, лактоферрина) [1, 8, 11]. Так, интенсивность репаративных процессов в ПЖ обратно зависит от активности ХП – находится во взаимосвязи со степенью экспрессии провоспалительных цитокинов и сопровождается развитием вторичной иммунной недостаточности [18, 20]. Рассмотрено значение факторов моноцитарно-макрофагального воздействия, обладающих мощными хемотаксическими и активирующими свойствами, позволяющих уточнить течение и прогноз ХП [5]. При рецидивирующем ХП формируется адаптационный синдром, вовлеченный в реализацию синдрома системного воспалительного ответа через дисфункцию активационного типа, где мобилизация иммунореактивности по сценарию ответа острой фазы одновременно является подготовительным этапом адаптивного (зависимого от антигенной стимуляции) ответа ИС, поэтому атипичность «предиммунного» ответа считается серьезной предпосылкой иммунных расстройств при ХП [4]. Противоречивость данных о состоянии клеточного иммунитета – субпопуляционной структуры лимфоцитов, уровней различных кластеров дифференцировки, влияния параметров внешней секреции на ИС: пролиферацию и апоптоз лимфоцитов при ХП, выступают основой более подробного изучения иммунопатологии ХП как отечественными, так и зарубежными исследователями.

Важным аспектом по-прежнему служит дифференцированное и рациональное использование иммуномодулирующих препаратов в лечении больных ХП с целью улучшения и пролонгирования результатов традиционной терапии, сокращения случаев обострений и рецидивов – госпитализаций, минимизации осложнений [19].

Цель настоящего обзора – проведение анализа результатов научных исследований, посвященных методам изучения клеточного и гуморального иммунитета, динамики провоспалительных компонентов – цитокинового статуса, оценки функциональной активности иммунокомпетентных клеток в аспекте патогенеза ХП с определением эффективности иммунокоррекции в составе комплексной терапии ХП.

Методика

Обзор современных литературных источников выполнен с использованием поиска актуальных отечественных и зарубежных публикаций на базе крупнейших электронно-библиотечных систем «PubMed», «Elsevier», «Cyberleninka» и библиотеки диссертаций «DisserCat». Проведено изучение работ, отражающих реализацию иммунного ответа в патогенезе ХП – динамику активации провоспалительного компонента (цитокинов, хемокинов) и изменений клеточного и гуморального звеньев ИС в зависимости от фаз ремиссии и обострения ХП. Определены основные патогенетические подходы к терапии ХП с позиции оксидативного стресса, иммунологической депрессии, а также дисбаланса ИС.

Иммунологическая характеристика состояния гуморального звена иммунной системы при хроническом панкреатите

Повышение концентрации классов иммуноглобулинов в сочетании с увеличением содержания В-клеток обусловлено выраженным хроническим воспалением ткани ПЖ и наличием непостоянства антигенного состава, что обуславливает хроническое течение заболевания [29]. Увеличение количества В-лимфоцитов и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в период обострения характеризует процесс усиления общей активности гуморального звена иммунитета, что предопределено стимулирующим действием аутоантигенов ПЖ и накоплением в крови токсинов [7]. При ХП обнаружено повышение сывороточного уровня секреторного IgA, что косвенно указывает на преимущество активности Th2-лимфоцитов, то есть формирование иммунного ответа по гуморальному типу с продукцией противовоспалительных цитокинов, в частности IL-10. Кроме того, противовоспалительный цитокин (IL-10), влияя на факторы транскрипции, приводит к депрессии генов, отвечающих не только за синтез IL-1b и TNF-α, но и IL-6 и IL-8, которые являются предикторами тяжести заболевания [24].

По данным Н.Б. Губергрица и соавт. (2019): содержание IgG и IgA, ЦИК и маркеров В-лимфоцитов (CD19+) было повышенным, причем наиболее значительно у больных кальцифицирующей и фиброзно-паренхиматозной формой ХП, а уровень IgM достоверно не отличался от контрольной группы (условно здоровые лица). С.Ф. Сулейманов (2021) наблюдал достоверное увеличение синтеза IgA до $3,97 \pm 0,41$ г/л ($p < 0,05$) и IgG до $22,42 \pm 0,75$ г/л ($p < 0,001$) (в контроле – $15,9 \pm 0,94$ г/л) – ответ на ферментативную интоксикацию при ХП, традиционная схема терапии которого не привела к восстановлению иммунологических показателей крови. R. Cissosiorro et al. (2022) методом проточной цитометрии выявили преобладание плазмоцитов и IgG4+ в группе пациентов с аутоиммунным панкреатитом (АИП) 1 типа над больными с АИП 2 типа, что показало специфичность метода на 98% в дифференциальной диагностике АИП, данные подтверждены в работе Lee B. et al. (2020). Важным аспектом служит поддержание высокого уровня сывороточных иммуноглобулинов в период ремиссии ХП вплоть до 4 недель, что детерминировано тяжестью и коррелирует с продолжительностью патологического процесса, а также снижением репаративных процессов в поджелудочной железе.

При развитии панкреатогенного сахарного диабета – осложнения ХП, величина CD 19+ в контрольной группе составила $18,1 \pm 2,4$, при транзиторной гипергликемии или ее отсутствии возрастала незначительно и составляла $20,4 \pm 2,2$ ($p > 0,05$). Формирование нарушения толерантности к глюкозе или сахарного диабета в период ремиссии ХП сопровождалось увеличением показателя CD 19+ до $31,9 \pm 2,4$ в момент обострения ($p < 0,05$), что описано М.А. Куницыной, Е.И. Кашкиной (2012). Отметим, если после окончания обострения ХП нарушений углеводного обмена не отмечалось, величина IgM составляла в среднем $2,1 \pm 1,2$, в то время как при нарушенном метаболизме углеводов выражалась величиной, равной $3,1 \pm 0,4$ ($p < 0,05$). На фоне обострения ХП отмечался рост ЦИК, но статистически значимых различий по этому показателю при развитии и отсутствии нарушений углеводного обмена после разрешения обострения ХП не обнаруживалось.

Различный уровень количественных показателей гуморального иммунитета и флогогенных компонентов у больных ХП, ассоциированных с разными антигенами HLA, в результатах работ Д.И. Трухана (2010), позволяет предполагать генетическую детерминированность ответа исследованных иммунных факторов в условиях воспаления. Достоверные различия по количественному уровню гуморальных и флогогенных факторов выявлены у больных ХП в зависимости от наличия или отсутствия в фенотипе антигенов системы HLA: A1, A10, B5, B7, B8, B13, B27, Cw1, Cw2. Требующим дополнительного изучения является иммунологическое исследование больных ХП со сформированными кистами ПЖ. И.В. Тропина (2019) при оценке кистозной жидкости отметила маркеры атрофического процесса – аутоантитела к ацинарным и к париетальным клеткам ПЖ.

Иммунологическая характеристика состояния клеточного звена иммунной системы при хроническом панкреатите

У больных ХП установлена выраженная дисфункция клеточного иммунитета: снижение содержания Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), повышение уровня цитотоксических клеток (CD8+), фагоцитарной активности нейтрофилов, при этом функциональная активность HLA-DR+ лимфоцитов была пониженной, причем наиболее значительно у больных кальцифицирующей и фиброзно-паренхиматозной формой ХП, что в сочетании с увеличением популяции натуральных киллеров (CD16+) является неблагоприятной ситуацией и может способствовать развитию аутоиммунной агрессии у больных ХП, ухудшая течение заболевания [6]. Наличие гиперэкспрессии HLA-DR-маркера на активированных клетках и неспецифический характер взаимодействия NK-клеток с клеточными мишенями позволяет предположить влияние аутоиммунных механизмов повреждений ткани ПЖ. Цитотоксическая агрессия и угнетение ИС при ХП состоит в нарушении хелперно-цитотоксической функции Т-лимфоцитов – дефицит субпопуляции лимфоцитов Т-хелперов (CD4 +) вызывает не только ослабление функции распознавания антигенов, но и нарушает взаимодействие между иммунокомпетентными клетками и цитокинами – продуктами синтеза Т-хелперов [11]. Напротив, возрастание содержания Т-лимфоцитов с маркером цитотоксических клеток (CD8 +) приводит к нарушению распознавания эндогенных антигенов, источником которых является ПЖ [7]. При ХП снижено количество лимфоцитов, образующих "полные" розетки (полные Т-РОК) и повышается содержание лимфоцитов, не образующих розеток (О-клетки). Особенно высокий уровень О-лимфоцитов подтвержден при тяжелых формах ХП, поскольку эта субпопуляция представлена антителозависимыми и естественными киллерами, оказывающими цитолитическое и цитотоксическое действие на нативную ткань ПЖ [8].

Согласно формуле расстройств ИС, при обструктивном ХП наиболее значимые отклонения наблюдали по уровню общих CD3+, CD4+, цитотоксических CD8+ [23, 27]. Установлен разный уровень сигнальных молекул рецептора апоптоза CD95+ при различных формах ХП: у больных обструктивным и псевдокистозным ХП показатель не отличался от контроля, при фиброзном и кальцифицирующем – был достоверно снижен [3]. Также высоко значимо – на 30% в сравнении с контрольной группой повышался процент лимфоцитов с морфологическими признаками фрагментации ядра – $\mu 1$ (конечный этап апоптоза). Выявленная зависимость содержания CD95+ (FaS)-лимфоцитов периферической крови у больных ХП в фазе обострения, а также повышение показателей вероятности и готовности к апоптозу определяют степень активации апоптотической реакции при панкреатическом воспалении, а благодаря ассоциации с цитоскелетом иммунокомпетентных клеток, CD95+ Т-лимфоциты оказывают влияние на функциональную активность других иммунных рецепторов [10, 25]. По опубликованным данным Н.Б. Губергрица и соавт. (2019): установлено достоверное повышение абсолютного количества натуральных киллеров (CD16+) при ХП, но относительное их количество не имело значительных отклонений от показателей группы контроля. У всех наблюдаемых был минимален индекс иммунорегуляции (CD4+ / CD8+), причем более значительный дефицит отмечен у лиц с фиброзной и формой ХП, осложненной псевдокистой и истинными несформированными кистами с нагноительными процессами, еще более усугубляющими воспалительный ответ [15].

Зарубежные исследования отражают корреляцию иммунологических сдвигов и длительности, рецидивирования ХП, увеличения иммунодефицита при первичном повреждении ПЖ с частыми обострениями, отражает вялотекущий процесс воспаления [26]. Т. Frankel (2019) подтвердили наличие большего числа Т регуляторных и цитотоксических лимфоцитов, а также максимальных показателей антигенпрезентирующих клеток в муцинозных внутрипротоковых неоплазиях на фоне прогрессирующего воспаления ПЖ. Кроме того, Xiang H. et al. (2022) описали, что при установленном ХП взаимодействие макрофагов с Т-лимфоцитами приводит к иммунной дисрегуляции, а секреция макрофагами провоспалительных цитокинов считается мощным фактором ацинарно-протоковой метаплазии [28]. При распространенном ХП макрофаги взаимодействуют со звездчатыми клетками поджелудочной железы и островковыми клетками аутокринным или паракринным образом, способствуя развитию фиброза ПЖ и дисфункции островков Лангерганса. Увеличение содержания лимфоцитов, экспрессирующих рецептор к ИЛ-2 (CD25+) было зафиксировано О.Е. Турышевой и соавт. (2009) в группах со средним и тяжелым течением ХП при прогрессировании тяжести патологии ($p=0,038$). Формирование транзиторной гипергликемии сопровождается уровнем CD3+ равным $60,7 \pm 1,4$, а при ХП, осложненном панкреатогенным сахарным диабетом или нарушенной толерантностью к глюкозе – падал до $46,7 \pm 1,8$. Аналогичная тенденция наблюдалась по величине показателя CD16+: если в период обострения ХП с последующим нормальным состоянием углеводного обмена в ремиссии его величина составила в среднем $18,2 \pm 1,9$, то при развитии СД выражался величиной, равной $27,6 \pm 1,4$ ($p < 0,05$).

Возможности иммунокорригирующей терапии хронического панкреатита

В настоящее время опубликованы результаты рациональности включения в базисный курс терапии ХП иммунорегуляторных препаратов – наблюдение уменьшения продукции провоспалительных цитокинов, стабилизации Т- и В-клеточного звеньев ИС, сочетающейся с улучшением клинического течения ХП, выразившимся в уменьшении интоксикации, снижении интенсивности болей и улучшении состояния больных, минимизации осложнений.

Исследователями отражен опыт применения различных препаратов в комбинации со стандартной терапией ХП. Подтверждено, что лечение ингибиторами протеаз усугубляет имеющийся у больных с различными формами ХП дисбаланс между Т- и В- звеньями ИС, в то время как базисная терапия ХП не влияет на показатели иммунограммы. По данным С.Ф. Сулейманова (2021) для устранения вторичного иммунодефицитного состояния использовался «Тимоптин». Было выявлено заметное уменьшение TNF α до $118,3 \pm 28,1$ пкг/мл, IL-6 до $133,6 \pm 51,8$ пкг/мл и противовоспалительного IL-4 $95,2 \pm 27,4$ пкг/мл на фоне увеличения как относительных – $54,7 \pm 3,2\%$, так и абсолютных значений Т(СD3)-лимфоцитов – $992,3 \pm 64,8$ клеток/1 мкл. Концентрация IgA умеренно понижалась в процессе лечения. Параллельно наблюдали повышение и стабилизацию Тх(СD4) и Тс(СD8), при этом, иммунорегуляторный индекс составил 2,2 [13]. Согласно оценке З.С. Нурмагомаевой, З.С. Магомедовой (2019): комплекс антиферментных и базисных препаратов лечения ХП с добавлением курсового приема (3–4 курса по 3 суток) 50 мг левамизола подтвердил нормализацию иммунного статуса больных как при рецидивирующей форме, так и при латентной форме ХП, что сопровождается более выраженным клиническим эффектом. При добавлении в терапевтическую схему левамизола происходило достоверное подавление спонтанной реакции бластной трансформации лимфоцитов; препарат нивелировал нежелательный эффект ингибиторов протеаз в отношении стимулированной геммагглютинации лимфоцитарной трансформации.

Для определения глубины иммунодепрессии и возможности коррекции изменений в клеточном звене иммунитета И.А. Кулик и соавт. (2013) проводили стимуляцию раннего розеткообразования в системе *in vitro* лимфоцитов периферической крови с препаратом миелопид, стимулирующим антителогенез и иммуномодулирующий эффект в продуктивную фазу иммунного ответа. Положительные результаты стимуляции с препаратом миелопид позволяют считать возможной коррекцию иммуностатуса данной схемой у больных с хроническим рецидивирующим панкреатитом.

Изучение нарушений иммунологической реактивности организма, которые обуславливают активность патологического процесса в ПЖ, имеет диагностическую и прогностическую ценность, лежит в основе коррекции иммунологических изменений при ХП с помощью современных схем иммунотерапии. Необходим поиск новейших данных по данной проблематике и дальнейшее внедрение методов исследования иммунного статуса для оценки степени тяжести и исходов, а также эффективности комбинаций препаратов для иммунокоррекции со стандартной терапией ХП [31]

Заключение

Анализ современных литературных источников показал, что ХП ассоциирован с изменениями клеточного иммунитета, проявляющимися абсолютной и относительной лимфопенией, связанной с высокой апоптотической активностью цитотоксических лимфоцитов, нейтрофилов и гуморального звена ИС с образованием дисбаланса уровня IgG и IgA, ЦИК и возрастания В-лимфоцитов. Выраженность иммунного воспаления определяет большую степень персистирования поражения ПЖ, затяжной характер процесса у больных с часто рецидивирующим хроническим панкреатитом и становится маркером ранней диагностики патологии ПЖ.

Литература (references)

1. Акулёнок Е.В., Иванишкина Е.В., Нанкевич И.Н., Аббасов Р.Р. Роль процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантного статуса в патогенезе хронического панкреатита // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2024. – Т.23, №1. – С. 203-209. [Akuljonok E.V., Ivanishkina E.V., Nankevich I.N., Abbasov R.R. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of Smolensk State Medical Academy. – 2024. – V.23, N1. – P. 203-209. (in Russian)]
2. Губергриц Н.Б., Крылова Е.А., Кудрявцева В.Е. Особенности иммунного статуса и медиаторы воспаления у больных различными клинико-морфологическими формами хронического панкреатита //

- Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2019. – Т.3, №4. – С. 37-42. [Gubergrič N.B., Krylova E.A., Kudryavceva V.E. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. Gastroenterology of Saint Petersburg. – 2019. – V.3, N4. – P. 37-42. (in Russian)]
3. Ершов А.В. Сравнительная характеристика иммунологических показателей больных с разными формами псевдокист поджелудочной железы и хроническим панкреатитом // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т.14, №2. – С. 42-48. [Ershov A.V. *Citokiny i vospalenie*. Cytokines and inflammation. – 2015. – V.14, N2. – P. 42-48. (in Russian)]
 4. Железнякова Н.М., Гопций Е.В., Зеленая И.И. и др. Цитокин-детерминированные механизмы реализации иммунного ответа в иммуногенезе коморбидности хронического обструктивного заболевания легких и хронического панкреатита // Актуальные проблемы медицины. – 2015. – Т.1, №2. – С. 233-236. [Zheleznyakova N.M., Gopcij E.V., Zelenaya I.I. i dr. *Aktual'nye problemy mediciny*. Actual problems of medicine. – 2015. – V.1, N2. – P. 233-236. (in Russian)]
 5. Железнякова Н.М., Пасиэшвили Л.М. Формирование синдрома полиорганных нарушений у больных хроническим обструктивным заболеванием легких и хроническим панкреатитом // Вестник проблем биологии и медицины. – 2012. – Т.1, №1. – С. 111-114. [Zheleznyakova N.M., Pasieshvili L.M. *Vestnik problem biologii i mediciny*. Bulletin of Problems of Biology and Medicine. – 2012. – V.1, N1. – P. 111-114. (in Russian)]
 6. Иванишкина Е.В., Максакова Т.С., Загубная Е.С., Удовикова О.И. Особенности иммунного статуса у больных с хроническим панкреатитом // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2020. – Т.1, №2. – С. 39-40. [Ivanishkina E.V., Maksakova T.S., Zagubnaya E.S., Udovikova O.I. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. Gastroenterology of Saint Petersburg. – 2020. – V.1, N2. – P. 39-40. (in Russian)]
 7. Крылова Е.А. Хронический панкреатит: диагностические и лечебные аспекты клиноморфологических форм (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дисс... д-ра мед. наук. – М., 2020. – 37 с. [Krylova E.A. *Hronicheskij pankreatit: diagnosticheskie i lechebnye aspekty klinikomorfologicheskikh form (kliniko-eksperimental'noe issledovanie) (doctoral dis.)*. Chronic pancreatitis: diagnostic and therapeutic aspects of clinico-morphologic forms (clinical and experimental study) (Doctoral Thesis). – Moscow, 2020. – 37 p. (in Russian)]
 8. Кулик И.А., Бойко В.В., Шевченко А.Н. и др. Иммунологический статус пациентов при хроническом рецидивирующем панкреатите // Инновации в науке. – 2013. – №23. – С. 141-149. [Kulik I.A., Bojko V.V., Shevchenko A.N. i dr. *Innovacii v nauke*. Innovation in Science. – 2013. – N23. – P. 141-149. (in Russian)]
 9. Куницына М.А., Кашкина Е.И. Клинико-иммунологические аспекты формирования нарушений углеводного обмена у больных хроническим панкреатитом // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №1. – С. 27-37. [Kunicyna M.A., Kashkina E.I. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2012. – N1. – P. 27-37. (in Russian)]
 10. Мингазова С.К. Профиль иммуноферментов воспаления у больных хроническим панкреатитом // Фундаментальные исследования. – 2014. – Т.4, №2. – С. 310-313. [Mingazova S.K. *Fundamental'nye issledovaniya*. Fundamental research. – 2014. – V.4, N2. – P. 310-313. (in Russian)]
 11. Мингазова С.К., Хасанова А.Р., Нигматуллина А.Э. и др. Показатели цитокинового воспаления при хроническом панкреатите // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т.7, №6. – С. 49-52. [Mingazova S.K., Hasanova A.R., Nigmatullina A.E. i dr. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. Medical Bulletin of Bashkortostan. – 2012. – V.7, N6. – P. 49-52. (in Russian)]
 12. Нурмагомаева З.С., Магомедова З.С. Клинико-иммунологические изменения у больных хроническим панкреатитом и их коррекция на фоне лечения // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2019. – №1. – С. 10-15. [Nurmagomaeva Z.S., Magomedova Z.S. *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoj medicinskoy akademii*. Bulletin of the Dagestan State Medical Academy. – 2019. – N1. – P. 10-15. (in Russian)]
 13. Сулейманов С.Ф. Использование иммунокорригирующей терапии у больных хроническим панкреатитом // Клиническая и экспериментальная фармакология: достижения в науке, практике, образовании. – 2021. – №1. – С. 97-100. [Sulejmanov S.F. *Klinicheskaya i eksperimental'naya farmakologiya: dostizheniya v nauke, praktike, obrazovanii*. Clinical and experimental pharmacology: advances in science, practice, and education. – 2021. – N1. – P. 97-100. (in Russian)]
 14. Сулейманов С.Ф. Применение иммунокоррекции у больных хроническим панкреатитом // Актуальные проблемы медицины. – 2013. – №1. – С. 223-225. [Sulejmanov S.F. *Aktual'nye problemy mediciny*. Actual problems of medicine. – 2013. – N1. – P. 223-225. (in Russian)]
 15. Тропина И.В. Иммунологические аспекты развития постнекротических псевдокист поджелудочной железы и их осложнений. Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия // Consilium Medicum. – 2019. – Т.2, №1. – С. 31-34. [Tropina I.V. *Consilium medicum*. Consilium medicum. – 2019. – V.2, N1. – P. 31-34. (in Russian)]
 16. Трухан Д.И. Ассоциация гуморальных и флогогенных факторов иммунного генеза с антигенами hla при хроническом панкреатите // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т.3, №1. – С. 101-

114. [Truhan D.I. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. Bulletin of Modern Clinical Medicine. – 2010. – V.3, N1. – P. 101-104. (in Russian)]
17. Турышева О.Е., Хасанова А.Р., Мингазетдинова Л.Н., Муталова Э.Г. Экспрессия Fas (CD95) лимфоцитов в реакции апоптоза у больных хроническим панкреатитом // Современные наукоемкие технологии. – 2009. – №9. – С. 116-120. [Turyшева O.E., Hasanova A.R., Mingazetdinova L.N., Mutalova E.G. *Sovremennyye naukoemkie tekhnologii*. Modern science-intensive technologies. – 2009. – N9. – P. 116-120. (in Russian)]
18. Хасанова А., Шигапова С.К., Турышева О.Е. и др. Иммунные показатели и реакция апоптоза лимфоцитов в периферической крови у больных хроническим панкреатитом // Пермский медицинский журнал. – 2009. – Т.26, №4. – С. 66-71. [Hasanova A., Shigapova S.K., Turyшева O.E. i dr. *Permskiy medicinskiy zhurnal*. The Perm Medical Journal. – 2009. – V.26, N4. – P. 66-71. (in Russian)]
19. Христич Т.Н. Хронический панкреатит: роль острой атаки в развитии ряда осложнений // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2019. – Т.3, №4. – С. 23-27. [Hristich T.N. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. Gastroenterology of Saint Petersburg. – 2019. – V.3, N4. – P. 23-27. (in Russian)]
20. Христич Т.Н., Гонцарюк Д.А., Телекі Я.М. Хронический панкреатит в сочетании с ишемической болезнью сердца: изменения в цитокиновом иммунном ответе // The Unity of Science. – 2019. – №1. – С. 146-149. [Hristich T.N., Goncaryuk D.A., Teleki YA.M. *The Unity of Science*. The Unity of Science. – 2019. – N1. – P. 146-149. (in Russian)]
21. Ciccocioppo R., De Marchi J., Zuliani V. et al. Circulating IgG4+ Plasmablast Count as a Diagnostic Tool in Autoimmune Pancreatitis // Gastro Hep Advances. – 2022. – V.1, N3. – P. 437-444.
22. Frankel T., Lazarus J., Delrosario L. et al. Multiplex immunophenotyping reveals unique characteristics of pancreatic neoplasms // HPB. – 2019. – V.21. – P. 313-314.
23. Glaubitz J., Wilden A., Golchert J. et al. In mouse chronic pancreatitis CD25⁺FOXP3⁺ regulatory T cells control pancreatic fibrosis by suppression of the type 2 immune response // Nature communications. – 2022. – V.13, N1. – P. 450-462.
24. Hagn-Meincke R., Hart P.A., Andersen D.K. et al. Circulating immune signatures across clinical stages of chronic pancreatitis: a pilot study // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. – 2024. – V.36, N2. – P. 177-183.
25. Hasel C., Rau B., Perner S. et al. Differential and mutually exclusive expression of CD95 and CD95 ligand in epithelia of normal pancreas and chronic pancreatitis // Laboratory investigation. – 2001. – V.81, N3. – P. 317-326.
26. Lee B., Adamska J.Z., Namkoong H. et al. Distinct immune characteristics distinguish hereditary and idiopathic chronic pancreatitis // The Journal of clinical investigation. – 2020. – V.130, N5. – P. 2705-2711.
27. Miyoshi H., Uchida K., Taniguchi T. et al. Circulating naïve and CD4⁺CD25⁺ high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis // Pancreas. – 2008. – V.36, N2. – P. 133-140.
28. Park W.G., Li L., Appana S. et al. Unique circulating immune signatures for recurrent acute pancreatitis, chronic pancreatitis and pancreatic cancer: A pilot study of these conditions with and without diabetes // Pancreatology. – 2020. – V.20, N1. – P. 51-59.
29. Trukhan D.I. Kliniko-immunologicheskie varianty techeniya khronicheskogo pankreatita // Terapevticheskiy Archiv. – 2001. – V.73, N2. – P. 20-24.
30. Xiang H., Yu H., Zhou Q. et al. Macrophages: A rising star in immunotherapy for chronic pancreatitis // Pharmacological Research. – 2022. – V.185. – P. 106-118.
31. Zhang Y., Zhang W-Q, Liu X-Y. et al. Immune cells and immune cell-targeted therapy in chronic pancreatitis // Frontiers in Oncology. – 2023. – V.13. – P. 115-123.

Информация об авторах

Акулёнок Екатерина Викторовна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sokaterakul@gmail.com

Иванишкина Елена Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena_ivanishkina@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.03.2025

Принята к печати 06.05.2025