

ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ

Курбонов К.М.*, Назирбоев К.Р.

Таджикский государственный медицинский университет
имени Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

УДК: 616.36-008.5-076.5-08:577.175.14

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.50.85.015

Резюме. Дан анализ результатов комплексного обследования и лечения 86 больных доброкачественной механической желтухой. Включение в комплекс постдекомпрессионной патогенетически обоснованной медикаментозной терапии роиколейкина у этих больных позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений с 12,8 до 4,3% и значительно улучшить результаты хирургического лечения.

Ключевые слова: механическая желтуха, цитокиновый баланс, цитокиноотерапия.

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы, вопросы комплексного лечения доброкачественной механической желтухи (ДМЖ) до настоящего времени остаются до конца не решёнными. Летальность при ДМЖ остается высокой от 3,7 до 9,2% [1; 3; 7]. Столь высокий процент летальности при ДМЖ обусловлен развитием печеночной недостаточности вследствие повреждения гепатоцитов продуктами эндотоксикоза и нарушением иммунной системы [2; 4; 6].

В последние годы многие исследователи отмечают, что при ДМЖ как в иммунном, так и в цитокиновом статусе возникает дисбаланс, который коррелирует с биохимическими показателями процесса [5]. В связи с этим включение в комплекс лечебных мероприятий направленной цитокиноотерапии у больных с ДМЖ имеет патогенетическое значение.

Цель исследования – улучшение результатов комплексного лечения больных ДМЖ путем коррекции иммунного и цитокинового баланса.

Материал и методы

В анализируемый клинический материал включены результаты сравнительного обследования и лечения 86 больных ДМЖ. Мужчин было 12 (14%), женщин – 74 (86%). Возраст пациентов составил от 24 до 86 лет. Причиной ДМЖ в 51 (59,3%) наблюдении являлся холедохолитиаз, в 19 (22,1%) – стриктура терминального отдела общего желчного протока (ОЖП), в 10 (11,6%) – рубцовые стриктуры желчных протоков (n = 7) и сформированных билиодигестивных анастомозов (n = 3) и в 6 (7%) – хронический панкреатит. Длительность ДМЖ варьировала от 1 до 21 суток.

Тяжесть печеночной недостаточности (ПН) определяли на основании маркеров холестаза (уровня били-

CYTOKINE THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF BENIGN MECHANICAL JAUNDICE

Kurbonov K.M.*, Nazirboev K.R.

Avicenna Tajik State Medical University

Abstract. The article analyzes the results of a comprehensive examination and treatment of 86 patients with benign mechanical jaundice. Inclusion in the complex of post-decompressive pathogenetically substantiated drug therapy roikoleukina in patients with benign mechanical jaundice can reduce the incidence of postoperative complications from 12.8 to 4.3% and significantly improve the results of surgical treatment.

Keywords: mechanical jaundice, cytokine balance, cytokinotherapy.

рубина, активности щелочной фосфатазы) и цитолиза (активности АлАт и АсАт) в крови: ПН I степени (уровень общего билирубина до 50 мкмоль/л) отмечали у 29 (33,7%) больных. ПН II степени. (уровень общего билирубина от 50 до 100 мкмоль/л) – у 21 (24,4%), ПН III степени (уровень общего билирубина от 100 до 200 мкмоль/л) – у 20 (23,3%) и ПН IV степени (уровень общего билирубина более 200 мкмоль/л) – у 16 (18,6%) пациентов. В 31 (36%) случае на фоне ДМЖ имел место гнойный холангит (ГХ).

В зависимости от метода лечения ДМЖ всех больных разделили на 2 группы (Табл. 1).

Основную группу составили 46 (53,5%) больных, у 15 (17,4%) из которых наблюдалась ПН I степени, у 10 (11,6%) – ПН II степени, у 11 (12,8%) – ПН III степени и у 10 (11,6%) – ПН IV степени. Контрольную группу составили 40 (46,5%) пациентов. При этом ПН I степени была у 14 (16,3%) больных, ПН II степени – у 11 (12,8%), ПН III степени – у 9 (10,45%) и ПН IV степени – у 6 (6,95%). У пациентов основной группы после билиарной декомпрессии в комплексной базисной терапии дополнительно применяли внутривенное введение роиколейкина, а больные ГХ дополнительно получали еще и местную цитокиноотерапию. Пациенты контрольной группы (n = 40) получали традиционную общепринятую терапию. Больные обеих групп были

Табл. 1. Распределение больных ДМЖ по тяжести печеночной недостаточности

| Степень выраженности ПН | Основная группа | Контрольная группа | Всего |
|-------------------------|-----------------|--------------------|-------|
| ПН I ст. | 15 | 14 | 29 |
| ПН II ст. | 10 | 11 | 21 |
| ПН III ст. | 11 | 9 | 20 |
| ПН IV ст. | 10 | 6 | 16 |
| Всего | 46 | 40 | 86 |

* e-mail: dr.hero85@mail.ru

сопоставимы по полу, возрасту, тяжести ПН и состоянию.

Необходимо отметить, что при лечении больных ДМЖ основное значение придавали ранней декомпрессии желчевыводящих путей и у всех больных выполнялись миниинвазивные и традиционные вмешательства. Открытые вмешательства выполнены у 37 (43%) больных: холецистэктомия, холедохолитотомия, дренирование ОЖП – у 18 (20,9%), холецистэктомия холедохолитотомия с формированием холедоходуоденоанастомоза – у 12 (13,9%), иссечение рубцов с формированием гепатикоанастомоза по Ру – у 7 (8,1%). Миниинвазивные – у 46 больных: эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) – у 32 (37,2%), ЧЧХС – у 43, ЭПСТ+стентирование – у 6 (6,9%), ЭПСТ с механической литоэкстракцией – у 9 (10,4%). Пациентам, перенесшим ЭПСТ и ЧЧХС (n = 49), после коррекции гипербилирубинемии и эндогенной интоксикации на втором этапе выполняли открытую (n = 16) и эндоскопическую холецистэктомию (n = 6) и гепатикоюноанастомоз по Ру (n = 3).

Системную цитокинотерапию (СЦТ) проводили путем внутривенного введения ронколейкина (рекомбинантного IL – 2 человека) в 400 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида в течение 4–6 час. со скоростью 1–2 мл в минуту через сутки с учетом ПН и глубины цитокинового дисбаланса. При ПН I степени препарат вводили внутривенно в дозе 0,25 мг (250000 МЕ) 2 раза, при ПН II степени – 0,5 мг (500000 МЕ) 2 раза, при ПН III степени – 1 г (1000000 МЕ) 2 раза, при ПН IV степени и ДМЖ с ГХ – 1 г (1000000 МЕ) 3 раза. С целью предотвращения потери биологической активности ронколейкина в вводимому раствору во флакон добавляли 10% раствор человеческого сывороточного альбумина в объеме 4 мл при дозе ронколейкина 0,25 мг; 6 мл – 0,5 мг и 8 мл – 1,0 мг. У больных с ДМЖ и ГХ 1 г ронколейкина, растворенного в 50 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида, вводили капельно через дренажную трубку в ОЖП в течение 3 час. через сутки 3 раза.

Для изучения состояния иммунного статуса у больных с ДМЖ до и после операции на 1, 3, 7 и 14-е сутки в сыворотке крови определяли субпопуляционный состав лимфоцитов (СД3, СД4, СД8, СД19), иммуноглобулины (IgA, IgM, IgG), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). Функциональную активность нейтрофилов лейкоцитов оценивали с помощью фагоцитарного числа (ФЧ), рассчитывали иммунорегуляторный индекс соотношения СД4/СД8. Оценку уровней TNF α , IFN γ , IL-2, IL-6, IL-4 и IL-10 в сыворотке крови, TNF α , IL-4 и IL-6 в протоковой желчи, а также IL-6 в моче проводили с помощью иммуноферментного анализа. По формулам TNF α /IL-10 и IL-2/IL-4 рассчитывали соотношения про- и противовоспалительных цитокинов. Изучение показателей у 20 практических здоровых людей приняли за норму.

Статистический анализ проводили методом вариационной статистики на ПК с использованием прикладного пакета «Statistica 6.0» (StatSoftInc., USA). Для

абсолютных величин вычисляли средние значения и ошибку среднего значения ($M \pm m$); для качественных показателей – относительную величину (P, %). Парные сравнения абсолютных величин проводились по U-критерию Манна-Уитни, T-критерию Вилкоксона. Различия статистически считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты иммунологического и цитокинового статуса при поступлении у пациентов контрольной группы выявили вторичный иммунодефицит по супрессивному типу с недостаточностью клеточного иммунитета на фоне активации гуморального звена с дисбалансом от степени ПН, уровня билирубинемии и ГХ (Табл. 2).

Необходимо отметить, что независимо от степени тяжести ПН и наличия ГХ, соотношение TNF α /IL-10 и IL-2/IL-4 было снижено по сравнению с нормой. При ПН I степени выявлен адекватный иммунный ответ, благодаря компенсаторным возможностям. У пациентов со II степенью ПН имело место максимальное напряжение иммунного ответа на грани декомпенсации, а у больных с III степенью ПН отмечался неадекватный ответ на фоне глубокой иммуносупрессии с дисбалансом цитокиновой регуляции. Значительные нарушения с явлениями вторичного иммунодефицита и глубоким дисбалансом в цитокиновом статусе отмечали при ПН IV степени.

При этом высокий уровень TNF α , IL-6, IL-4 и IL-10 на фоне снижения концентрации IL-2 свидетельствовал о неблагоприятном течении заболевания. После выполнения декомпрессии желчных путей у больных ДМЖ наблюдалось снижение уровня В-клеток, содержания Ig A, M, G и ЦИК. Показатели цитокинового статуса у больных ДМЖ и у пациентов с ГХ в контрольной группе, которые получали общепринятую традиционную консервативную терапию, показали следующее: выявлено повышение концентрации в плазме крови IFN γ , IL-6 и IL-10 в первые 3 суток, а IL-4 – в течение 7 суток после операции с дальнейшим снижением. Содержание провоспалительного цитокина IL-2 после операции статистически достоверно снижалось по сравнению с исходными, но в дальнейшем в плазме крови нарастала концентрация этого цитокина.

Детальное изучение содержания цитокинов IFN γ , IL-4 и IL-6 в протоковой желчи показало, что их уровни до выполнения декомпрессии желчных путей при всех степенях ПН были выше, чем в крови. К 3-м суткам после декомпрессии по сравнению с показателями до дренирования отмечалось снижение всех изученных цитокинов в протоковой желчи. К 7-м суткам по сравнению с 3-ми выявлено снижение концентрации TNF α , IL-4 и IL-6 в протоковой желчи.

Исследования показали, что в условиях нарушения иммунного статуса на местном и системном уровне традиционная комплексная терапия больных ДМЖ после её декомпрессии не позволяет восстановить «иммунное равновесие» и цитокиновый баланс.

Выявленные нарушения иммунного статуса и цитокиновый дисбаланс, а также нехватка эндогенного IL-2 дали

Табл. 2. Показатели клеточного и гуморального иммунитета и цитокинового профиля у больных ДМЖ в динамике

| Показатели | Контрольная группа (n = 40) | | | Основная группа (n = 46) | | | Норма (n = 20) |
|---------------|-----------------------------|----------------|--------|--------------------------|----------------|--------|----------------|
| | До операции | После операции | p | До операции | После операции | p | |
| СД3, % | 37,7±1,1 | 44,1±1,2 | <0,001 | 38,4±1,1 | 51,8±1,2* | <0,001 | 61,2±1,3 |
| СД4, % | 19,4±0,9 | 24,7±0,7 | <0,001 | 21,4±0,9 | 32,4±0,8* | <0,001 | 38,6±1,1 |
| СД8, % | 18,1±0,4 | 20,4±0,7 | <0,001 | 18,2±0,3 | 21,8±0,5 | <0,001 | 22,4±0,6 |
| СД19, % | 28,9±0,7 | 27,1±0,5 | <0,05 | 28,3±0,7 | 24,1±0,5* | <0,001 | 22,1±0,6 |
| Ig M, г/л | 3,28±0,10 | 2,56±0,05 | <0,001 | 3,34±0,07 | 2,24±0,08* | <0,001 | 1,97±0,10 |
| Ig A, г/л | 4,02±0,16 | 4,01±0,11 | >0,05 | 4,85±0,14* | 3,57±0,07* | <0,001 | 3,06±0,14 |
| Ig G, г/л | 17,2±0,7 | 14,8±0,4 | <0,001 | 16,4±0,6 | 13,4±1,3 | <0,01 | 12,4±0,3 |
| ЦИК, усл.ед | 255,2±12,0 | 157,1±6,5 | <0,001 | 239,2±9,6 | 91,2±3,6* | <0,001 | 60,2±5,4 |
| TNFα, пкг/мл | 80,1±3,1 | 85,3±3,9 | >0,05 | 91,9±3,1* | 58,3±2,2* | <0,001 | 40,5±1,7 |
| IFN4, пкг/мл | 81,2±2,9 | 86,3±2,8 | <0,05 | 79,9±3,1 | 63,4±2,2* | <0,001 | 56,1±3,6 |
| IL-2, пкг/мл | 28,9±0,9 | 36,6±1,7 | <0,001 | 31,6±0,6 | 37,6±1,1 | <0,001 | 36,1±1,5 |
| IL-4, пкг/мл | 46,9±2,3 | 53,2±3,3 | <0,05 | 48,6±2,2 | 36,1±1,2* | <0,001 | 28,2±1,4 |
| IL-6, пкг/мл | 38,9±2,3 | 54,1±3,1 | <0,001 | 39,3±2,4 | 26,4±1,4* | <0,001 | 18,2±1,1 |
| IL-10, пкг/мл | 25,1±1,4 | 32,4±1,7 | <0,001 | 27,1±1,2 | 19,2±1,3* | <0,001 | 14,1±1,5 |
| TNFα/IL-10 | 4,12±0,16 | 3,08±0,15 | <0,001 | 3,74±0,8 | 3,18±0,4 | >0,05 | 3,3±0,2 |
| IL-2/IL-4 | 0,82±0,09 | 0,95±0,05 | >0,05 | 0,71±0,04 | 1,10±0,01* | <0,001 | 1,36±0,15 |

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей в динамике; * – p<0,05 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе.

основание 40 пациентам основной группы в комплекс медикаментозной терапии включить ронколейкин с учётом степени выраженности ПН и глубины нарушения иммунитета. Применение ронколейкина у пациентов основной группы способствовало восстановлению нарушенных регуляторных функций Т- и В-клеточного иммунитета, ускорению тенденций к нормализации показателей цитокинового профиля и иммунорегуляторного индекса. К концу лечения на этом фоне на достаточном уровне оставался цитокиновый ответ, но значительно уменьшался дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами.

Достаточно отметить, что ронколейкин эффективно снижал содержание TNFα – 58,3±2,2пкг/мл, IL-4 – 36,1±1,2 пкг/мл и IL-6 – 26,4±1,4пкг/мл в желчи больных с различными степенями ПН и ГХ. Так, на 7-е сутки после декомпрессии по сравнению с показателями контрольной группы, в основной группе концентрация TNFα, IL-4 и IL-6 в желчи была достоверно меньше на 50,2, 44,5 и 57,3%, соответственно.

Среди 86 больных ДМЖ умерли 4 (4,6%) человека, из них в контрольной группе – 3 (3,45%), в основной – 1 (1,15%).

Таким образом, исследования показали, что направленная цитокиноterapia с ронколейкином позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений с 12,8 до 4,3% и значительно улучшить результаты хирургического лечения больных ДМЖ.

Выводы

1. При ДМЖ наблюдаются нарушения в иммунном и цитокиновом статусах, выраженность и глубина которых зависит от степени ПН.
2. Включение в комплекс постдекомпрессионной медикаментозной терапии больных ДМЖ направленной

цитокиноterapia является патогенетически обоснованным методом лечения ПН.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Воронова, Е.А. Хирургическая тактика при доброкачественной механической желтухе в зависимости от её степени тяжести /Е.А.Воронова, Ю.С.Винник, Р.А.Пахомова// Медицинские науки. 2015. – № 1. – С. 1554–1557. [Voronova, E.A. Hirurgicheskaya taktika pri dobrokachestvennoj mekhanicheskoj zheltuhe v zavisimosti ot eyo stepeni tyazhesti /E.A.Voronova, YU.S.Vinnik, R.A.Pahomova// Medicinskie nauki. 2015. – № 1. – S. 1554–1557].
2. Гальперин, Э.И. Механическая желтуха, состояние «мнимой стабильности», последствия «второго удара», принципы лечения // Анналы хирургической гепатологии. 2011. № 3. – С. 16–25. [Gal'perin, E.I. Mekhanicheskaya zheltuha, sostoyanie «mnimoy stabil'nosti», posledstviya «vtorogo udara», principy lecheniya // Annaly hirurgicheskoy gepatologii. 2011. № 3. – S. 16–25].
3. Майоров, М.М. Механическая желтуха калькулёзной этиологии: патогенез, осложнения и лечебная тактика /М.М. Майоров, И.Г. Дряженков // Клиническая медицина. 2012. № 5. С. 12–16. [Majorov, M.M. Mekhanicheskaya zheltuha kal'kuleznoj etiologii: patogenez, oslozhneniya i lechebnaya taktika /M.M. Majorov, I.G. Dryazhenkov // Klinicheskaya medicina. 2012. № 5. S. 12–16].
4. Стукалов, В.В., Прядко, А.С., Азимов, Ф.Х., Струков, Е.Ю., Казакевич, Г.Г. Диагностика и лечение синдрома механической желтухи доброкачественного генеза. Анналы хирургической гепатологии. 2011, № 3, С. 26–34. [Stukalov, V.V., Pryanok, A.S., Azimov, F.H., Strukov, E.YU., Kazakevich, G.G. Diagnostika i lechenie sindroma mekhanicheskoj zheltuhi dobrokachestvennogo geneza. Annaly hirurgicheskoy gepatologii. 2011, № 3, S. 26–34].
5. Тагиев, Э.Г. Сравнительная оценка эффективности иммунотерапии ронколейкином у больных с механической желтухой доброкачественной этиологии. Цитокины и воспаление. 2015, № 4, Т.14, С. 76–81. [Tagiev, E.G. Sravnitel'naya ocenka effektivnosti immunoterapii rojkolejkinom u bol'nyh s mekhanicheskoj zheltuhoy dobrokachestvennoj etiologii. Citokiny i vospalenie. 2015, № 4, T.14, S. 76–81].
6. Borzellino, G. Sauerland, S., Minicozzi, A.M. Laparoscopic cholecystectomy for severe acute cholecystitis. A meta-analysis of results// Surg. Endosc. 2010. Vol. 22, № 1. P. 8–10.
7. Desai, H.K. Patel, A.J. Management of Common Bile Duct Stones.Intern. J. Scientific research. 2014. № 3 (7), С. 344–345.