© Дж.Н.Гаджиев, Э.Г.Тагиев, Н.Дж.Гаджиев, 2016
УДК 616.366-003.7-06:616.36-008.5-08

Дж. Н. Гаджиев, Э. Г. Тагиев, Н. Дж. Гаджиев

НАПРАВЛЕННАЯ ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОГО ГЕНЕЗА

Азербайджанский медицинский университет (ректор — академик НАНА А. Т. Амирасланов), г. Баку

Ключевые слова: *механическая желтуха, холедохолитиаз, печеночная дисфункция*

Введение. В настоящее время одной из основных проблем билиарной хирургии остается синдром механической желтухи (МЖ) и поиск новых способов лечения [6, 8, 10, 12].

У 8–10% у больных с желчнокаменной болезнью встречается холедохолитиаз [1, 5] и у 60–70% — холедохолитиаз осложняется МЖ [4]. Также у 25,8% больных с злокачественными процессами дуоденопанкреатобилиарной зоны и у 75,2% — с доброкачественными опухолями большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БДС) диагностируется холедохолитиаз [11]. Несмотря на современный уровень развития хирургии, летальность при МЖ доброкачественной этиологии остается высокой — от 3,7 до 9,2% [7, 9]. Она связана в основном с развитием острой печеночной недостаточности из-за повреждения гепатоцитов продуктами эндотоксикоза [14, 16, 17] и нарушением в иммунной системе [15].

Проведенные исследования последних лет выявили, что при МЖ доброкачественной этиологии в иммунном и цитокиновом статусе развивается дисбаланс, который коррелирует с биохимическими показателями процесса [2, 3, 13]. Поэтому направленная цитокинотерапия в комплексе лечебных мероприятий у больных с МЖ имеет важное теоретическое и практическое значение.

Цель работы — изучение эффективности направленной цитокинотерапии в коррекции иммунного и цитокинового дисбаланса у больных с МЖ желчнокаменной этиологии.

Материал и методы. Нами проведено сравнительное обследование 137 больных в возрасте от 16 до 84 лет с МЖ. Причиной развития МЖ у обследуемых пациентов был холедохолитиаз. У 5 больных из них на фоне холедохолитиаза диагностирован стеноз БДС, у 7 — стриктура терминального отдела общего желчного протока (ОЖП) и у 4 — хронический панкреатит. У 7 пациентов при ФЭГДС выявлен ущемленный конкремент БДС. Длительность желтухи варьировала от 1 до 17 сут. Среди больных было 65 мужчин и 72 женщины.

Тяжесть печеночной дисфункции (ПД) определяли на основании маркёров холестаза (уровня общего билирубина и активности щелочной фосфатазы) и цитолиза (активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) в крови: ПД I степени (уровень общего билирубина до 50 мкмоль/л) наблюдали у 44 пациентов, ПД II степени (уровень общего билирубина от 50 до 100 мкмоль/л) — у 29, ПД III степени (уровень общего билирубина от 100 до 200 мкмоль/л) — у 21 и ПД IV степени (уровень общего билирубина более 200 мкмоль/л) — у 20. У 23 больных на фоне МЖ был гнойный холангит (ГХ).

В зависимости от способа лечения всех пациентов разделили на 2 группы. Больным сравнительной группы (1-я группа: n=67 человек: ПД I степени — 21, ПД II степени — 14, ПД III степени — 10, ПД IV степени — 9, МЖ с ГХ — 13) до и после операции проводили стандартное базисное лечение без иммунокоррекции. В основную 2-ю группу вошли 70 больных (с ПД I степени — 23, ПД II степени — 15, ПД III степени — 11, ПД IV степени — 11 и МЖ с ГХ — 10), которые после билиарной декомпрессии в комплексной базисной терапии дополнительно получали внутривенное введение ронколейкина, а больные с ГХ — дополнительно местную цитокинотерапию. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести ПД и состояния.

Придавая большое значение более ранней декомпрессии желчевыводящих путей, у всех больных проводили как традиционные, так и малоинвазивные вмешательства. Открытые операции применены у 91 пациента (холецистэктомия, холедохолитотомия, дренирование ОЖП — у 68,

Сведения об авторах:

Гаджиев Джаббар Ниятулла оглы, *Тагиев Эльман Гулу оглы* (e-mail: elman.tagiyev@mail.ru),
Гаджиев Новруз Джаббар оглы (e-mail: Novruz.gadjiyev@rambler.ru), Азербайджанский медицинский университет,
AZ 1022, г. Баку, ул. Бакиханова, 23

холецистэктомия, холедохолитотомия и наложение холедоходуоденоанастомоза — у 23) и малоинвазивные — у 46 [эндоскопическую папиллосфинктеротомию (ЭПСТ) — у 35, ЭПСТ+стентирование — у 3, ЭПСТ с механической литоэкстракцией — у 8]. У 46 больных, перенесших ЭПСТ, после снижение уровня гипербилирубинемии и эндогенной интоксикации на втором этапе выполняли открытую (у 9) и лапароскопическую (у 37) холецистэктомию.

Системную цитокинотерапию (СЦТ) проводили путем внутривенного капельного введения ронколейкина (рекомбинантного IL-2 человека) в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 4–6 ч со скоростью 1–2 мл/мин через день с учетом степени ПД и глубины цитокинового дисбаланса. При ПД I степени препарат вводили внутривенно в дозе 0,25 мг (250 000 МЕ) 2 раза, ПД II — 0,5 мг (500 000 МЕ) 2 раза, ПД III — 1 г (1 000 000 МЕ) 2 раза, ПД IV степени и МЖ с ГХ — 1 г (1 000 000 МЕ) 3 раза. С целью предотвращения потери биологической активности ронколейкина к вводимому раствору во флакон добавляли 10% раствор человеческого сывороточного альбумина в количестве 4 мл при дозе ронколейкина 0,25 мг, 6 мл — 0,5 мг и 8 мл — 1 г.

У больных с МЖ и ГХ 1 г ронколейкина, растворенного в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида, вводили капельно через дренажную трубку в ОЖП в течение 3 ч через день, всего 3 раза.

С целью изучение состояние иммунного статуса в динамике до операции, на 1-, 3-, 7-е и 14-е сутки после операции в сыворотке крови определяли субпопуляционный состав лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19), иммуноглобулины (IgA, M и G), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). Функциональную активность нейтрофильных лейкоцитов оценивали с помощью фагоцитарного числа (ФЧ), рассчитывали иммунорегуляторный индекс — соотношения CD4/CD8. Оценку уровней TNFα, IFNγ, IL-2, IL-6, IL-4 и IL-10 в сыворотке крови, TNFα, IL-4 и IL-6 в протоковой желчи, а также IL-6 в моче проводили с помощью иммуноферментного анализа. По формулам TNFα/IL-10 и IL-2/IL-4 рассчитывали соотношение про- и противовоспалительных цитокинов.

Изученные показатели у 15 практически здоровых людей приняли за норму. При статистической обработке полученных данных использовали методы вариационной и непараметрической статистики (Уилкоксона — Манна — Уитни) с помощью программы SPSS-20.

Результаты и обсуждение. Изучение показателей иммунного и цитокинового статуса при поступлении у больных с МЖ 1-й группы установлен вторичный иммунодефицит по супрессивному типу с недостаточностью клеточного иммунитета на фоне активации гуморального звена с дисбалансом в цитокиновом статусе, находившийся в зависимости от степени ПД, уровня билирубинемии и ГХ (*таблица*).

При всех степенях ПД и у больных с ГХ соотношение TNFα/IL-10 было повышено, наоборот, IL-2/IL-4 — снижено по сравнению с нормой.

У больных с I степенью ПД установлен адекватной иммунный ответ благодаря компенсаторным возможностям, с II степенью ПД — максимальное напряжение иммунного ответа на грани декомпенсации, с III степенью ПД — неадекватный иммунной ответ на фоне глубокой иммуносупрессии с дисбалансом цитокиновой регуляции, с IV степенью ПД — вторичный иммунодефицит с глубоким дисбалансом цитокинового статуса. Следует отметить, что высокий уровень TNFα, IL-6, IL-4 и IL-10 на фоне сниженной концентрации IL-2 свидетельствует о неблагоприятном течении патологического процесса. На 3-и сутки после операции в крови у больных 1-й группы имело место еще большее снижение показателей Т-звена с дальнейшей тенденцией к повышению. Начиная с 1-х суток после декомпрессии желчных путей, наблюдалось снижение уровня В-клеток, содержания IgA, M, G и ЦИК. Изучение цитокинового статуса у больных с МЖ при всех степенях ПД и наличии ГХ на фоне общепринятой стандартной консервативной терапии дало следующие результаты: выявлено повышение концентрации в плазме крови TNFα, IFNγ, IL-6 и IL-10 в первые 3 дня, а IL-4 — 7 дней после операции с дальнейшим снижением. Содержание противовоспалительного цитокина IL-2 после операции в 1-е сутки статистически достоверно снижалось по сравнению с исходным, но в дальнейшем в плазме крови возрастала концентрация данного цитокина. Несмотря на тенденцию к нормализации показателей иммунитета и цитокинового профиля, ни один изученный параметр не достиг нормального значения.

Исследование содержание цитокинов TNFα, IL-4 и IL-6 в протоковой желчи выявило, что их концентрация при всех степенях ПД и ГХ на фоне МЖ до дренирования была больше, чем в крови. К 3-м суткам после декомпрессии, по сравнению с показателями до дренирования, повышалось содержание всех изученных цитокинов в протоковой желчи. К 7-м суткам по сравнению с 3-ми выявлено снижение концентрации TNFα, IL-4 и IL-6 в протоковой желчи.

Таким образом, полученные результаты показали, что в условиях нарушения иммунного гомеостаза на местном и системном уровне традиционная комплексная терапия даже на 14-е сутки после операции не позволяет восстановить «иммунное равновесие» и цитокиновый баланс.

Учитывая нарушения иммунного ответа и дисбаланса в цитокиной регуляции, а также нехватку эндогенного IL-2, мы у 70 больных в комплексе медикаментозной терапии применяли ронколейкин с учетом степени ПД и глубины нарушения иммунитета. Результаты исследования в целом по группам звеньев иммунитета и цитокинового профиля до и после окончания лечение представлены в таблице. Как видно из таблицы, ронколейкин способствовал восстановлению нарушенных регу-

Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета и цитокиновой сети у больных с МЖ

Показатели	Группа				Норма (n=15)
	1-я (n=67)		2-я (n=70)		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
CD3, %	37,8±1,2 (18–67,4)***	45,5±1,1 (31–63,6)***, ^^^	39,6±1,2 (20–60)***	52,9±1,0 (35–69)***, ^^^, ###	61,1±1,1 (55,6–69)
CD4, %	19,5±0,8 (8–31)***	25,5±0,8 (15–38)***, ^^^	21,2±0,8 (9–32)***	31,3±0,8 (19–41)***, ^^^, ###	38,6±1,1 (28,3–45)
CD8, %	18,3±0,5 (10–36,4)***	20,1±0,6 (11,4–35,2)^	18,4±0,5 (11–28)***	21,6±0,4 (16–29)^^^, #	22,6±0,5 (20,1–27,3)
CD4/CD8, %	1,05±0,03 (0,65–1,55)***	1,34±0,06 (0,76–2,72)**, ^^^	1,14±0,03 (0,76–1,51)***, #	1,45±0,02 (1,00–1,82)***, ^^^	1,73±0,07 (1,04–2,10)
CD19, %	28,7±0,8 (11,2–41)***	26,0±0,5 (15–36)**, ^^	28,4±0,7 (19–41)***	24,0±0,4 (18–33)*, ^^^, ##	22,0±0,7 (18–25,7)
IgA, г/л	4,83±0,18 (1,5–6,9)***	4,00±0,12 (2,5–6,1)***	4,87±0,12 (3,4–7)***	3,57±0,09 (2,1–5,5)*, ^^^, ##	3,08±0,16 (1,9–3,8)
IgM, г/л	3,29±0,11 (0,9–4,7)***	2,54±0,07 (1,4–3,8)***, ^^^	3,36±0,08 (2,1–4,6)***	2,23±0,06 (1,1–3,3)^^^, ###	1,97±0,11 (1,2–2,4)
IgG, г/л	17,3±0,5 (6,2–25,1)***	14,9±0,3 (9,3–18,9)***, ^^^	16,5±0,4 (10,6–24,6)***	13,5±0,2 (10,3–17,7)^^^, ###	12,5±0,4 (10,3–14,6)
ЦИК, усл. ед.	254,9±14,0 (14,0–95)***	158,2±6,7 (61–310)***	239,0±12,7 (75–450)***	91,2±3,5 (45–160)***, ^^^, ###	60,1±5,6 (30–91)
TNFα, пкг/мл	94,8±3,4 (56,2–165,6)***	85,2±3,7 (36,5–151,4)***	91,9±3,0 (42,6–150,8)***	58,3±2,1 (28,6–95,1)***, ^^^, ###	40,5±1,7 (28,6–51,2)
IFNγ, пкг/мл	80,0±3,2 (43,1–153,6)**	86,4±3,1 (48,1–148,5)***	79,7±3,0 (36,2–135)***	63,5±2,1 (28,1–96,6)^^^, ###	56,3±3,3 (34,5–75,5)
IL-2, пкг/мл	29,6±0,8 (15,4–43,1)**	36,8±0,9 (22,6–55,9)^^^	31,5±0,8 (14,3–46,1)	37,5±1,0 (23,1–61,6)^^^	35,1±1,7 (25,6–48,6)
IL-4, пкг/мл	46,9±2,4 (12,1–117)***	53,1±3,2 (12,5–121)***	48,8±2,1 (16,9–108)***	35,3±1,4 (16,6–63,1)*, ^^^, ###	28,1±1,6 (19,5–37)
IL-6, пкг/мл	38,8±2,5 (12,6–101,3)***	54,0±3,0 (15,5–115,1)***, ^^^	39,2±2,2 (18,7–105)***	26,2±1,2 (14,1–51,5)**, ^^^, ###	18,3±1,2 (12,2–26,6)
IL-10, пкг/мл	25,0±1,5 (9,9–66,6)**	31,5±1,9 (10,2–76,2)***, ^^	26,5±1,5 (14,6–63,6)***	19,1±0,9 (8,3–40,1)*, ^^^, ###	14,0±1,6 (6,9–23,9)
TNFα/IL-10	4,12±0,14 (2,49–8,70)**	3,07±0,17 (0,75–9,05)^^^	3,72±0,10 (2,15–5,12)#	3,16±0,06 (2,34–4,29)^^^	3,3±0,2 (2,11–4,62)
IL-2/IL-4	0,82±0,07 (0,14–2,85)**	0,95±0,07 (0,19–2,46)*	0,71±0,03 (0,33–1,53)***	1,11±0,02 (0,82–1,59)**, ^^^, #	1,36±0,15 (0,69–2,49)

Примечание. Значимость различий (p) по сравнению с нормой: * p<0,05; ** p<0,01;*** p<0,001; исходным уровнем: ^ p<0,05; ^^ p<0,01; ^^^ p<0,001; 1-й группой: # p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001. В скобках — границы значений показателей.

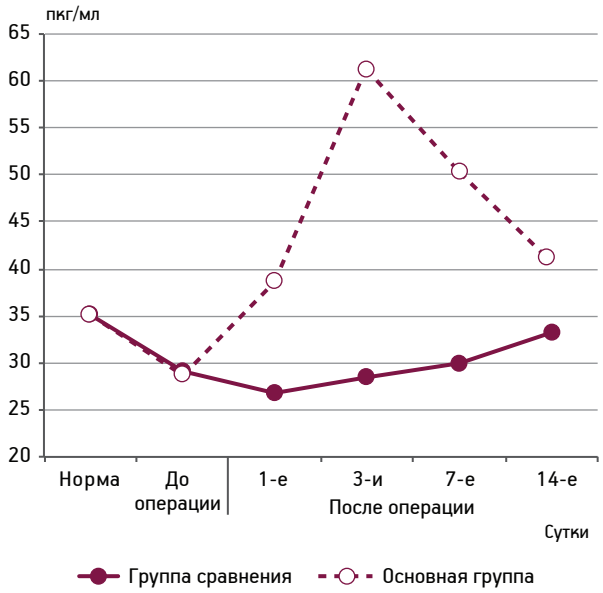
ляторных функции Т- и В-клеточного иммунитета, ускорению тенденции к нормализации показателей цитокинового профиля и иммунорегуляторного индекса. На этом фоне к концу лечения оставался на достаточном уровне цитокиновый ответ, но значительно уменьшался дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами.

Аналогичная положительная динамика наблюдалось во 2-й группе больных с разными степенями ПД и ГХ (*рисунок*).

Следует отметить, что ронколейкин эффективно снижал содержания TNFα, IL-4 и IL-6 в желчи больных с различными степенями ПД и ГХ. Так, на 7-е сутки после декомпрессии, по сравнению с показателями 1-й группы, во 2-й группе в желчи концентрация TNFα, IL-4 и IL-6 была достоверно меньше на 50,4, 44,7 и 57,4% соответственно.

Из 137 больных умерли 6 (4,4%): в 1-й группе — 4 (6,0%), во 2-й — 2 (2,8%). Сравнительный анализ полученных результатов показал, что направленная цитокинотерапия с ронколейкином позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений с 13,4 до 5,7% и заметно улучшить результаты хирургического лечения.

Выводы. 1. Механическая желтуха желчнокаменного генеза характеризуется дисбалансом иммунного и цитокинового статуса, глубина кото-



Влияние системной и местной цитокинотерапии с ронколейкином на динамику IL-2 в сыворотке крови у больных с МЖ и ГХ

рого зависит от степени печеночной дисфункции и наличия гнойного холангита.

2. После билиарной декомпрессии применение в комплексе консервативной терапии системной и местно направленной цитокинотерапии, ускоряя тенденции к нормализации баланса в иммунном и цитокиновом статусе, в значительной степени улучшает результаты лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Багненко С. Ф., Кабанов М. Ю., Яковлева Д. М. Оптимизация лечения больных желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом // Материалы XI съезда хирургов в РФ. Волгоград, 2011. С. 29.
2. Винник Ю. С., Дубкин Е. В., Дунаевская С. С., Кочетова Л. В. Особенности использования иммунокорригирующей терапии у больных механической желтухой желчнокаменного генеза // Там же. С. 73–74.
3. Гаджиев Дж. Н., Тагиев Э. Г., Гаджиев Н. Дж. Состояние цитокинового статуса у больных с механической желтухой доброкачественного генеза // Хирургия. 2015. № 5. С. 56–58.
4. Ермаков Е. А., Лищенко А. Н. Диагностика стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки у больных с холедохолитиазом // Вестн. хир. 2007. № 4. С. 80–83.
5. Завада Н. В., Груша В. В. Хирургическое лечение механической желтухи у пациентов с высокой степенью операционного риска // Мед. панорама. 2007. № 7. С. 9–12.
6. Кошевский П. П., Алексеев С. А., Бовтюк Н. Я. Синдром системного воспалительного ответа и эндогенная интоксикация у пациентов с механической желтухой и холангитом неопухолевого генеза // Мед. журн. 2012. № 4. С. 50–55.
7. Курбонов К. М., Расулов Н. А., Мурадов А. И., Каримли Р. Хирургическая тактика при механической желтухе доброкачественного генеза // Материалы конгресса «Актуальные проблемы хирургической патологии». Донецк, 2013. С. 115.
8. Майстренко Н. А., Стукалов В. В., Азимов Ф. Х. и др. Адекватная хирургия и интенсивная терапия острого холангита: поиски гармонии // Мед. акад. журн. 2011. № 1. С. 90–98.
9. Майстренко Н. А., Стукалов В. В., Прядко А. С. и др. Диагностика и лечение синдрома механической желтухи доброкачественного генеза // Анналы хир. гепатол. 2011. № 3. С. 26–34.
10. Мамедов А. А. Влияние интракорпоральной магнитно-ИК-лазерной терапии на перекисное окисление липидов у больных с механической желтухой // Sağlamlıq. 2005. № 3. С. 13–15.
11. Стукало А. А. Диагностика и лечение дистальной билиарной обструкции // Українськ. журн. Хірургії. 2014. № 1. С. 71–74.
12. Ступин В. А., Басарболиева Ж. В., Агапов М. А. Результаты комбинированного лечения больных с механической желтухой доброкачественного генеза // Хирургия. 2012. № 7. С. 75–79.
13. Tağıyev E. Q. Xoledoxolitiaz mənşəli mexaniki sarılıq zamanı immun statusun vəziyyəti // Sağlamlıq. 2015. № 4. S. 52–55.
14. Abraham S., Szabo A., Paszt A. et al. Consequences of Kupffer cell blockade on endotoxin-induced inflammatory and hepatic microcirculatory reactions during experimental biliary obstruction // Magy Seb. 2009. Vol. 62. P. 298–303.
15. Dawiskiba J., Zimecki M., Kwiatkovska D. et al. The effect of endotoxin administration on cytokine production in obstructive jaundiced rats // Arch. Immunol. Ther. Exp. 2001. Vol. 49. P. 391–395.
16. Grintzalis K., Papapostolou I., Assimakopoulos S. et al. Time-related alterations of superoxide radical levels in diverse organs of bile duct-ligated rats // Free Radic. Res. 2009. Vol. 43. P. 803–808.
17. Zhang M., Wang X., Zhou Y. et al. Effect of oral Lactobacillus plantarum on hepatocyte tight junction structure and function in rats with obstructive jaundice // Mol. Biol. Rep. 2010. Vol. 37. P. 2989–2999.

Поступила в редакцию 31.03.2016 г.

Dzh. N. Gadzhiev, E. G. Tagiev, N. Dzh. Gadzhiev

DIRECTED CYTOKINE THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE OF CHOLELITHIC GENESIS

Azerbaijhan Medical University, Baku

The article analyzed the results of surgical treatment of 137 patients with obstructive jaundice of benign genesis. An immune status was studied in serum in dynamics before surgery. The rates of CD3, CD4, CD8, CD19, Ig A, M, G were determined on the first, third, seventh and fourteenth days after operation. The levels of TNFα, IFNγ, IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 were investigated in serum and at the same time TNFα, IL-4, IL-6 were noted in the bile duct and IL-6 — in urine. Obstructive jaundice of cholelithic genesis is characterized by disbalance of immune and cytokine status. The depth of disbalance depends on the degree of hepatic dysfunction and presence of purulent cholangitis. The directed cytokine therapy by ronkoleykin influenced positively on elimination of disbalance in immune and cytokine status and this therapy improved results of surgery in postoperative period.

Key words: *obstructive jaundice, choledocholithiasis, ronkoleykin, hepatic dysfunction*