

СИСТЕМНАЯ ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ БЕТАЛЕЙКИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ЯЗВЕННОГО ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

Дж. Н. Гаджиев, В. А. Аллахвердиев, С. В. Сушков, Н. Дж. Гаджиев,
В. И. Ягубова, Е. В. Лавинская

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Республика Азербайджан,
Институт общей и неотложной хирургии имени В. Т. Зайцева НАМН Украины, г. Харьков

SYSTEMIC CYTOKINOTHERAPY, USING BETALEUKIN IN A COMPLEX TREATMENT OF AN ACUTE GASTRODUODENAL ULCER BLEEDING

J. N. Gadjiyev, V. A. Allakhverdiyev, S. V. Sushkov, N. J. Gadjiyev, V. I. Yagubova, E. V. Lavinskaya

Azerbaijan Medical University, Baku, Republic of Azerbaijan,
Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkov

Проблема лечения ОЯГДК не утратила актуальности. В последние годы отмечено увеличение частоты наиболее тяжелого осложнения язвы желудка и ДПК — кровотечения до 30% [1].

Несмотря на использование различных средств и способов локального и системного гемостаза, у 10,1 — 19,1% больных возникает рецидив кровотечения [2], при этом летальность достигает 35 — 75% [3, 4].

В последние годы установлено важное значение иммунного статуса в возникновении язвы желудка, ДПК и ОЯГДК [5 — 7].

В качестве патогенетически обоснованного метода перспективным может быть применение беталеукина. Беталеукин — рекомбинантный интерлейкин-1 β (IL-1 β), который применяют в качестве иммуностимулятора при вторичных иммунодефицитных состояниях, в том числе гнойно-воспалительных заболеваниях [8].

Беталеукин стимулирует репаративные процессы при язвенном повреждении слизистой оболочки желудка, оказывает ранозаживляющее действие при трофических язвах [8, 9].

Цель исследования: изучить влияние беталеукина на показатели иммунитета при хирургическом лечении ОЯГДК.

Реферат

Проанализированы результаты хирургического лечения по поводу острого язвенного гастродуоденального кровотечения (ОЯГДК) 120 больных в возрасте от 16 до 75 лет. У 20 из них причиной кровотечения была язва желудка, у 84 — язва двенадцатиперстной кишки (ДПК), у 16 — сочетанная язва желудка и ДПК. Активность кровотечения оценивали по J. Forrest. У 57 больных (группа сравнения) до и после операции проводили комплексную стандартную базисную консервативную терапию без иммунокоррекции, у 63 (основная группа) — в комплексе терапии после операции дополнительно применяли системную цитокинотерапию (СЦТ) с применением беталеукина. В динамике определяли содержание CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, IgA, IgM, IgG, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ). Установлено, что глубина дисбаланса иммунного статуса зависела от тяжести кровопотери. Применение СЦТ патогенетически обосновано, способствует нормализации иммунного статуса, более благоприятному течению послеоперационного периода, улучшению результатов лечения.

Ключевые слова: острое язвенное гастродуоденальное кровотечение; иммунный статус; беталеукин.

Abstract

Results of surgical treatment for an acute ulcer gastroduodenal bleeding in 120 patients, ageing 16–75 yrs old, were analyzed. In 20 of them a gastric ulcer was a cause of bleeding, while in 84 — a duodenal ulcer, and in 16 — a coexistent gastroduodenal ulcer. The bleeding activity was estimated in accordance to J. Forrest classification. In 57 patients (a comparison group) preoperatively and postoperatively a complex of a standard basal conservative therapy without immunocorrection was conducted, and in 63 (the main group) — a systemic cytokinotherapy (SCKTH), using betaleukin, was applied postoperatively additionally in a complex of therapy. A content of CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, IgA, IgM, IgG was estimated in dynamics, as well as circulating immune complexes, phagocytic index, phagocytic number. There was established, that a dysbalance depth in the immune status have had depended upon the blood loss severity. The SCKTH application is pathogenetically substantiated, it promotes the immune status normalization, as well as a more favorable course of postoperative period and the results of treatment improvement.

Keywords: acute ulcer gastroduodenal bleeding; immune status; betaleukin.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено комплексное обследование 120 больных, госпитализированных по поводу ОЯГДК. У 20 больных причиной кровотечения была язва желудка, у 84 — язва ДПК, у

16 — сочетанная язва желудка и ДПК. Мужчин было 98 (81,7%), женщин — 22 (18,3%). Возраст больных от 16 до 75 лет.

Тяжесть кровопотери оценивали по классификации А. А. Шалимова: кровопотеря легкой степени отме-

чена у 27 больных, средней тяжести — у 62, тяжелая — у 31.

Всем больным после госпитализации проводили эзофагогастродуоденофиброскопию (ЭГДФС) в целях установления источника кровотечения, локализации язвы, ее размеров, активности кровотечения (по J. Forrest). У 29 больных выявлено активное кровотечение (F1a, F1b), у 67 — нестабильный гемостаз (F1a, F1b, F1c), у 24 — F1П. У больных при продолжающемся кровотечении, неустойчивом гемостазе и высоком риске возобновления кровотечения осуществляли эндоскопический гемостаз, у 3 из них он оказался неэффективным, у 7 — возник рецидив кровотечения.

В соответствии с принципами дифференцированной индивидуально — активной тактики 21 больной оперирован по неотложным показаниям в первые 2 ч после госпитализации. Показаниями к неотложной операции были невозможность эндоскопической остановки кровотечения (F1a, F1b) по данным ЭГДФС, продолжающееся кровотечение, рецидив кровотечения, перфорация на фоне кровотечения.

Показанием к срочному оперативному вмешательству у 38 больных в сроки до 72 ч после госпитализации было сохранение высокого риска возникновения рецидива кровотечения.

В отсроченном порядке (в сроки 2 — 4 сут после госпитализации) оперированы 35 больных, при сохранении реальной угрозы рецидива кровотечения.

У 26 больных через 10—18 сут после госпитализации на фоне стабильного гемостаза выполнены ранние плановые операции при наличии длительного существования язвы, хронической каллезной язвы, неэффективности предшествовавших курсов консервативной терапии, частых рецидивов, а также при предположении о малигнизации и других осложнениях (пенетрация язвы, выраженный стеноз привратника). При выборе метода операции учитывали локализацию и характер источника кровотечения, тяжесть состояния больного, объем крово-

потери, степень операционно—анестезиологического риска. Из хирургических методов гемостаза в основном применяли условно—радикальные вмешательства.

Больные в зависимости от способа лечения распределены на 2 группы: сравнения и основную, сопоставимые по возрасту, полу, тяжести кровопотери, тяжести состояния, интенсивности кровотечения, срочности и характеру оперативного вмешательства. У 57 больных (группа сравнения) до и после операции проводили комплексную стандартную базисную консервативную терапию без иммунокоррекции, у 63 (основная группа) — в комплексе стандартной терапии после операции дополнительно назначали СЦТ с применением беталейкина.

Беталейкин — рекомбинантный интерлейкин (IL—1 β), относится к факторам фармакотерапевтической группы цитокинов, оказывает иммуностимулирующее действие: повышает функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, индуцирует дифференцировку предшественниц иммунокомпетентных клеток, активизирует пролиферацию лимфоцитов, продукцию цитокинов, антителообразование, гемопоэз. IL—1 β , обладая важными биологическими функциями, стимулирует синтез провоспалительных цитокинов, ускоряет репаративные процессы [8].

Содержимое ампулы с препаратом непосредственно перед введением растворяли в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида, доводя до объема 100 — 500 мл, в зависимости от исходной дозы, вводили внутривенно капельно в течение 2 — 3 ч. Дозу препарата и продолжительность курса определяли индивидуально, с учетом тяжести кровопотери, глубины вторичного иммунодефицитного состояния, дисбаланса цитокинов: при кровопотере легкой степени — ежедневно по 0,5 мкг в течение 3 сут; при кровопотере средней тяжести — по 1 мкг ежедневно в течение 3 сут, при тяжелой кровопотере — по 1 мкг ежедневно в течение 5 сут. Препарат вводили с учетом противопоказаний, побоч-

ных реакций и осложнений не наблюдали.

У больных в динамике — до операции, на 3, 7—е и 14—е сутки после нее — в периферической крови определяли содержание лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+ и CD19+ с помощью непрямого иммунофлуоресцентного метода путем специфического связывания моноклональных антител с соответствующими антигенами иммунокомпетентных клеток.

Вычисляли соотношение CD4+/CD8+, определяли содержание IgA, IgM, IgG и ЦИК в сыворотке крови. Фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов оценивали путем определения ФИ и ФЧ.

Аналогичные данные у 15 здоровых лиц приняты за норму.

Полученные данные обработаны с использованием методов вариационной статистики и непараметрического анализа (Уилкоксона — Манна — Уитни).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ иммунологических показателей до операции у больных обеих групп показал, что глубина дисбаланса иммунного статуса зависела от тяжести кровопотери, чем она больше, тем меньше содержание CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, ФИ, концентрация IgA, IgM, IgG и выше уровень CD19+, ЦИК и ФЧ.

У больных группы сравнения при легкой степени кровопотери на фоне статистически значимого снижения в крови уровня CD3+ — на 22,3%, CD4+ — на 18,6%, CD4+/CD8+ — на 38,9%, ФИ — на 12,7% отмечено повышение уровня CD8+ — на 8,6%, CD19+ — на 31,1%, IgA — на 15,0%, IgM — на 21,0%, IgG — на 27,9%, ФЧ — на 40,5%, ЦИК — на 46,3% по сравнению с этими показателями в норме. После операции у больных этой группы отмечена тенденция к нормализации показателей, однако она не достигнута.

Проведение СЦТ у больных основной группы при кровопотере легкой степени после операции способствовало нормализации анализируемых показателей.

У всех больных при кровопотере средней тяжести после операции установлено постепенное уменьшение выраженности вторичного иммунодефицитного состояния. При этом у больных основной группы выявлена ускоренная тенденция к нормализации показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, чем у пациентов группы сравнения.

Подтверждением иммуностимулирующего действия беталейкина является значительное снижение уровня CD19+ в периферической крови на 14—е сутки после операции.

У больных обеих групп при тяжелой кровопотере до операции выявлено глубокое вторичное иммунодефицитное состояние. Так, у больных группы сравнения отмечено

статистически значимое снижение уровня CD3+ — на 46,1%, CD4+ — на 46,6%, CD8+ — на 32,8%, ФИ — на 26,6%, IgA — на 41,1%, IgM — на 47,6%, IgG — на 31,7% по сравнению с нормой.

Содержание CD19+ в периферической крови было на 92,9% ($p < 0,001$), ФЧ — на 62,9% ($p < 0,001$) больше таковых в норме.

После операции при сравнительной оценке показателей Т— и В— звеньев иммунитета в динамике установлено, что включение в комплекс лечебных мероприятий дифференцированной СЦТ с применением беталейкина способствовало более раннему и достаточно выраженному иммуностимулирующему эффекту с позитивной динамикой течения послеоперационного периода.

Умерли 6 (5,0%) больных, в том числе 4 (7,0%) — в группе сравнения, 2 (3,2%) — в основной группе. СЦТ способствовала уменьшению частоты послеоперационных осложнений с 22,8 до 9,5%.

Сравнительный анализ проведенных исследований свидетельствовал, что проведение СЦТ с применением беталейкина в комплексе базисной терапии при хирургическом лечении ОЯГДК патогенетически обосновано, ускоряет устранение нарушений иммунного статуса, способствует благоприятному течению послеоперационного периода, улучшению результатов лечения больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллахвердиев В. А. Активная хирургическая тактика при острых гастродуоденальных кровотечениях / В. А. Аллахвердиев, Дж. Н. Гаджиев, Н. Дж. Гаджиев // *Materialy IX mezinarodni vedecko — prakticka konferense "Moderni vymozenosti"*. — Praha, 2013. — P. 23 — 24.
2. Кондратенко П. Г. Профилактика рецидива гастродуоденального кровотечения язвенной этиологии / П. Г. Кондратенко, Е. Е. Руденко // *Укр. журн. хірургії*. — 2011. — №4. — С. 129 — 134.
3. Гостищев В. К. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение) / В. К. Гостищев, М. А. Евсеев. — М.: ГЭОТАР—Медиа, 2008. — 384 с.
4. Prospective validation of the Rockall risk scoring tem for upper G I hemorrhage in subgroup of patients with varices and peptic ulcers / D. Sanders, M. Carter, R. Goodchap [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — P. 630 — 635.
5. Иммуные нарушения при острых язвенных гастродуоденальных кровотечениях / Дж. Н. Гаджиев, С. В. Сушков, В. А. Аллахвердиев [и др.] // *Хирургия*. — 2015. — № 6. — С. 32 — 34.
6. Язвенная болезнь — иммунодефицит с инфекционным синдромом / И. В. Нестерова, Е. В. Фоличева, И. И. Швыдченко [и др.] // *Аллергология, иммунология*. — 2007. — С. 139 — 142.
7. Impaired host immunity contributes to Helicobacter pylori eradication failure / T. Borody, Z. Ren, G. Pang, R. Clancy // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97, N 12. — P. 3032 — 3037.
8. Варюшина Е. А. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации: автореф. дис. ... д—ра биол. наук / Е. А. Варюшина. — СПб., 2012. — 45 с.
9. Варюшина Е. А. Инфекции Helicobacter pylori: регуляторная роль цитокинов при воспалении и аллергии / Е. А. Варюшина, А. С. Симбирцев // *Рос. иммунол. журн.* — 2012. — № 2. — С. 13 — 22.

