

УДК 616.361-002: 615.03

ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ РОНКОЛЕЙКИНА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ХОЛАНГИТОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ПРИМЕНЕНИЯ

О.Г. Цой, Е.А. Тайгулов, Ж.М. Балжанов, А.Е. Гуляев, С.А. Сатвалдиев,

А.А. Логвиненко, Д.С. Сеитова, А.А. Курманкина

АО «Медицинский университет Астана»,

РГП «Национальный Центр Биотехнологии» РК, Астана

Проблема лечения гнойного холангита остается в центре внимания хирургов и продолжает привлекать все большее число исследователей [1-3]. Отсутствие существенных сдвигов в результатах его лечения находит свое отражение в большом количестве исследований, в каждом из которых предлагаются новые подходы и решения [4-7]. Принципиальная тактика хирургического лечения острого холангита достаточно хорошо разработана и общеизвестна. Однако в последние годы появились новые данные, указывающие на участие иммунной системы в возникновении и развитии гнойного холангита. Развивающаяся на фоне дисфункции иммунной системы вторичная иммунная недостаточность осложняет не только клиническое течение заболевания, но и его прогноз. Нарушения в иммунной системе и эндогенная интоксикация при остром холангите сопровождают все этапы заболевания, определяют тяжесть течения и высокую летальность [8-12]. Иммунопатологические проявления могут усиливаться за счет операционной травмы, печеночной недостаточности, а также в результате применения некоторых медикаментозных препаратов.

Развитие методов иммунодиагностики и появление новых иммуномодуляторов позволяет на сегодняшний день не только выявить уровень дефектности иммунной системы, но и проводить направленную иммунокоррекцию.

Сведений об использовании в протоколах медикаментозной терапии острого гнойного холангита ронколейкина, равно как и других препаратов цитокинового ряда, в доступной литературе не установлено.

В качестве цитокинового препарата использовался ронколейкин, хорошо зарекомендовавший себя в качестве корректора иммуносупрессии при тяжелых и генерализованных формах хирургической инфекции (разлитой гнойный перитонит, сепсис), ожогов, гнойных эндометриях, гнойно-деструктивных заболеваниях бронхолегочного аппарата и т.д. [13-18].

С учетом общеизвестных данных о том, что цитокины обладают наибольшим иммунокорригирующим эффектом при высоких концентрациях непосредственно в локальных инфекционно-воспалительных очагах [19-21], ставилась конкретная цель: конструирование гуморальных транспортных систем целенаправленной доставки иммуноцитокина непосредственно в печень и желчные пути и изучение их клинико-лабораторной эффективности при лечении больных острым холангитом после устранения холестаза. В качестве «транспортных» ронколейкина использовались аутологичные эритроцитарные оболочки – эритроцитарные фармакоциты, позволяющие создать высокие концентрации с выраженным кумулятивным эффектом в гепатобилиарных органах [22].

Цель работы: Изучить показатели иммунологической реактивности у больных острым холангитом при традиционном лечении, а также использовании ронколейкина внутривенно или в составе аутологичных эритроцитарных оболочек.

Материалы и методы исследования:

В группу исследования вошли 60 больных острым гнойным холангитом, находившихся на стационарном

лечении в хирургическом отделении ГККП «Первая городская больница» с 2006 года по 2009 годы. Основными критериями подбора больных являлось наличие острого гнойного холангита неопухолового генеза, подтвержденного клинически, лабораторно и инструментально. При формировании группы исключались лица с хроническими воспалительными заболеваниями соединительной ткани, в том числе и аутоиммунными, а также с отягощенным аллергологическим анамнезом, эндокринной патологией.

Все больные были поделены на 3 группы. Первую группу составили 20 больных острым холангитом, которым проводилось лечение по традиционной схеме, включающей антибактериальную, дезинтоксикационную, гепатопротекторную и противовоспалительную терапию. Во вторую группу вошли 20 больных острым холангитом в лечении которых, наряду с общепринятыми методами, использовалась иммунокоррекция путем внутривенного введения ронколейкина.

Третью группу составили 20 больных острым холангитом которым, назначали ронколейкин, включенный в аутологичные эритроцитарные тени.

Для оценки иммунного статуса у больных забирали периферическую кровь. Кровь собирали вначале лечения, через 12 часов после декомпрессии холедоха и через две недели от начала лечения.

Содержание иммуноглобулинов классов А, М, G компонентов комплемента в плазме крови и желчи определяли на биохимическом анализаторе Cobos integrate фирмы Le Roche методом иммунотурбидиметрии. Определение содержания ЦИК проводили методом преципитации с 3,5% раствором полиэтиленгликоля на спектрофотометре при длине волны 450 нм. CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD25+, CD56+, CD95+ – определяли при помощи моноклональных антител. ИЛ-2 в плазме крови исследовали с помощью набора ProCOP (ООО «Протеиновый контур» г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Цифровой материал обработан методом вариационной статистики с определением средней арифметической (\bar{x}), среднеквадратического отклонения (σ), ошибки среднего арифметического ($S_{\bar{x}}$). Достоверность различий в данных определялась с помощью критерия Стьюдента (t) с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения:

Анализ лабораторных методов исследования показал, что исходные иммунологические показатели сыворотке крови у больных всех трех групп имели сдвиги, характерные для вторичной индуцированной иммунной дисфункции. Это проявлялось снижением средних значений абсолютного и относительного количества CD3+, CD4+, CD25+, CD95+ – клеток, иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+). Абсолютное число CD20+ – клеток, т.е. В-лимфоцитов, наоборот, было повышенным. Из показателей гуморального звена иммунитета обращало внимание повышенное содержание в сыворотке крови IgM.

Состояние факторов неспецифической резистентности характеризовалась повышением кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов периферической крови (НСТ-теста) и расчетного индекса

стимуляции (ИС). Тогда как показатели стимулированного фагоцитоза и фагоцитарное число, наоборот, снижены.

У больных острым холангитом, которым после декомпрессии желчных путей проводилась традиционная консервативная терапия, через 12 часов общее количество лейкоцитов снижалось до нормальных значений. Абсолютное число CD3+ и CD4+ – клеток оставалось все еще ниже нормальных значений, а CD20+ снижалось до этих пределов. Относительное содержание CD25+, CD56+ и CD95+ также было низким. Иммунорегуляторный индекс возрастал, достигая границ нормальных значений.

Концентрация основных сывороточных иммуноглобулинов, за исключением IgM, уровень которых был сниженным, чем пределы нормальных значений.

Значение НСТ- теста уменьшилось до уровня здоровых людей. Содержание ЦИК в плазме хоть и нарастало, но оставалось в границах дискретных величин. Значения индекса стимуляции и стимулированного фагоцитоза также были в пределах нормы, а фагоцитарное число оставалось низким.

Во второй группе больных, получавших ронколейкин внутривенно, через 12 часов сохранялись низким относительное число лимфоцитов абсолютное количество CD3+ и CD4+, CD8+, HLA – клеток, относительное число CD4+ – лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс.

Фагоцитарная активность и стимулированный фагоцитоз также были ниже нормы, а фагоцитарное число увеличивалось до её пределов.

В группе пациентов, получавших ронколейкин, включенный в эритроцитарные оболочки, как в предыдущих двух группах, несмотря на имеющуюся положительную динамику, оставалось сниженным абсолютное количество Т-лимфоцитов, а также абсолютное и относительное число CD4+, CD8+, CD25+ – клеток, относительное количество CD95+ – клеток, иммунорегуляторный индекс.

Повышалось содержание в сыворотке крови концентрация IgM. Значение ЦИК и показатели неспецифической резистентности (фагоцитоза) были в пределах нормы.

Как следует из вышеприведенного, применение эритроцитарных фармакоцитов сопровождается через 12 часов после декомпрессии желчных путей значительной тенденцией к нормализации основных иммунологических показателей. В первую очередь, это касается иммунофагоцитарного звена.

Через две недели у больных первой группы, то есть получавших традиционное консервативное лечение, все еще сохранялись сдвиги по отдельным показателям иммунограммы. Сниженным было относительное количество CD3+, CD4+ – клеток абсолютное содержание В-лимфоцитов. Иммунорегуляторный индекс и индекс стимуляции фагоцитоза также были ниже нормы.

У больных второй группы, который ронколейкин применялся внутривенно, относительное число CD3+, CD4+, CD25+ – клеток, абсолютного количества В-лимфоцитов сохранялось ниже нормы. Меньше нормальных значений также оставался иммунорегуляторный индекс.

У больных, консервативная терапия которых была дополнена назначением эритроцитарных фармакоцитов с ронколейкином, так же как и в двух предыдущих группах, сниженным было абсолютное и относительное содержание CD3+, CD4+ – клеток, абсолютное число CD8+ – лимфоцитов. Однако число CD20+, CD25+, CD56+, CD95+, HLA – клеток и иммунорегуляторного индекса были в пределах нормальных значе-

ний, так же как и показатели иммунофагоцитарной системы.

Таким образом, по отдельным показателям иммунограмм, имеется ускоренная динамика регресса признаков вторичной иммунной недостаточности при включении в комплекс консервативной терапии после декомпрессии желчных путей у больных острым холангитом ронколейкина в аутологичных эритроцитарных оболочках.

Литература:

1. Ахаладзе Г.Г. Патогенетические аспекты гнойного холангита, системной воспалительной реакции при механической желтухе // *Анналы хирургической гепатологии*, - 2009, Т.14, №2. - С. 9-15.
2. Гальперин Э.И., Ахаладзе Г.Г., Котовский А.Е. и др. Патогенез и лечение острого гнойного холангита // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2009, Т.14, №4, - С. 13-21.
3. Столин А.В., Нищневич Е.В., Прудков М.И. Значение признаков системного воспалительного ответа в диагностике и лечении гнойного холангита // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2009, Т.14, №2, - С. 16-21.
4. Шупутько А.М. Прогнозирование риска операции и выбор тактики хирургического лечения у больных с осложненными формами желчнокаменной болезни: Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н. М., 1990. – 36с.
5. Wilcox С.М., Montemuller K.F. Wire – assisted minor papilla precut papillotomy // *Gastrointest. Endosc.*, 2001, v.54, №1, - P. 83-86.
6. Машинский А.А., Лотов А.Н., Хариде С.С., Шкроб О.С. Гнойный холангит // *Хирургия*. - 2002, №2. - С. 58-65
7. Рыбачков В.В., Дряженков К.Т., Кабанов Е.Н. Причины эндогенной интоксикации при гнойном холангите // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2009, Т.14, №2. - С. 28-32.
8. Ярош А.Л. клинко-экспериментальное изучение нарушений иммунитета при гнойном холангите: Автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н. – Курск. - 2005, - 22 с.
9. Candela Polo F, Calpeno Rico R, Sanches Linares JR, Compan Rosique A, Vazquez Rojas JL/ Immunonutritional prognostic factors in acute cholecystitis/{Article in Spanish} Hospital General de Elche, Departamento de Cirugia, Universidas de Alicante,1999
10. Lillemoe KD, Melton GB, Cameron JL, Pitt H.A., Campbell K.A., Talamini M.A., Sauter P.A./ Postoperative bile duct strictures: management and out come in the 1990s // *Ann Surg* 2000 Sep; 232(3):430-41.
11. Галлиев М.А., Губайдуллин Э.Р., Пахомов Д.В. Клинико-иммунологические показатели у больных, оперированных по поводу холедохолитиаза // *Методы диагностики, функциональные и морфологические изменения при доброкачественных заболеваниях желчных протоков.* – СПб. - 1991. – С. 31-35.
12. Гальперин Э.И., Кузовлев Н.Ф., Чекини К.Т. и др. Актуальные вопросы гнойного холангита // *Хирургия*, 1988, №10. - С. 21-28.
13. Козлов В.К. Цитокиноterapia в комплексном лечении тяжелой хирургической и инфекционной патологии// *Успехи клинической иммунологии и аллергологии*, М. 2002, вып. 3, - С.242-262.
14. Козлов В.К. Ронколейкин Санкт-Петербург, 2002.
15. Заболотный Н.В., Александрова А.Е., Антонова Е.В. Влияние рекомбинантных цитокинов на эффективность терапии экспериментального туберкулеза. Тезис VI национального конгресса по болезням органов дыхания. Новосибирск, 1-4 июля 1996, - С.635.

16. Гринев М.В., Громов М.И., Цыбин Ю.Н. и др. Интерлейкин-2 в комплексной детоксикационной терапии хирургического сепсиса// Анестезиология и реанимация, 1994, №5, - С.25-28.

17. Анисимов А.Ю. Иммунотерапия ронколейкином в комплексном лечении больных с абдоминальным сепсисом: Пособие для врачей. Казань, 2004, 28с.

18. Бигалиев М.Х. Современные концепции оценки тяжести и комплексного лечения больных абдоминальным сепсисом: Автореф. дисс. на соиск. уч. ст. д.м.н., Алматы, 2007, - 34с.

19. Dawson M.M., Moore M. Интерлейкин-2: Руководство по иммунофармакологии / Под редакцией

М.М.Дейла, Дж.К.Форман. М: Медицина, 1998. -С.307-313.

20. Блогинцева С.А. Эндоскопический метод лечения острых гнойных абсцессов легких// Хирургия, 2001, №7. - С.49-51.

21. Абакумов М.М., Даниелян Ш.Н., Булава Т.В. Применение цитокинов в комплексном лечении посттравматической эмпиемы плевры// Хирургия, 2005. №2. - С.4-8.

22. Тайгулов Е.А., Жумадилов Ж.Ш., Мукажанов А.К. Эритроцитарные фармакоциты в гепатобилиарной хирургии.- Алматы: Медицина баспасы, 2002. – 192 с.

Әртүрлі әдіспен қолданғанда жедел холангитпен ауыратын науқастарда ронколейкиннің иммунитетті түзету әсері

Клиникалық, зертханалық және аспаптық дәлелденген жедел іріңді холангитпен ауыратын 60 науқас зерттелінді. Барлық науқастар 3 топқа бөлінді. Бірінші топ құрамына жедел холангитпен ауыратын 20 науқас кірді, оларға дәстүрлі схеме бойынша ем жүргізілді. Екінші топтағы жедел холангитпен ауыратын 20 науқастарға жалпы келісілген ем әдістерімен қатар көктамыр ішілік енгізу арқылы ронколейкинмен иммунитетті түзету жүргізілді. Үшінші топ құрамындағы жедел холангитпен ауыратын 20 науқастарға аутологиялық эритроцитарлы көлеңкелерге енгізілген ронколейкинді тағайындады.

Аутологиялық эритроцитарлы қабықшаларға енгізілген ронколейкинді жедел холангитпен ауыратын науқастардың консервативті ем кешеніне өт жолдарының декомпрессиясынан кейін қосқанда екіншілікте иммунитетті тапшылықтың белгілерінің кері қайтуының үдемелі динамикасы анықталды.

Immune-correcting action of roncoleukin at patients with acute cholangitis in different ways to use

Researched 60 patients with acute purulent cholangitis proved clinically, laboratory and with instrumental researches. All patients are divided on 3 groups. First group made patients, treated on traditional scheme. Second group compound 20 patients with acute cholangitis, who treated both with traditional approaches and used immune-correction by intravenous injection of roncoleukin.

Third group made 20 patients with acute cholangitis who treated with roncoleukin included in eritrocitary shadows. Defined fastened dynamic of regress of signs of secondary immune insufficiency in usage of roncoleukin included in eritrocitary shadows as a complex conservative therapy after decompression of bile ducts.

УДК 616.613-003.7-089

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

И.Ж. Валишаев

Областной медицинский центр, г. Кызылорда

Мочекаменная болезнь (МКБ) является одним из распространенных урологических заболеваний, занимает второе место в мире после воспалительных заболеваний почек и мочевых путей, и встречается не менее чем у 3% населения (Алчинбаев М.К. и соавт., 2004 г.; Аляев Ю.Г. и соавт. 2006 г.).

В Республике Казахстан показатель заболеваемости МКБ имеет стойкую тенденцию к росту от 40,0 на 100 000 населения в 1990 г. до 48,1 в 2007 г.

Показатели заболеваемости по Кызылординской области приведены в таблице №1.

Таблица 1 - Показатели заболеваемости МКБ населения разных районов Кызылординской области (на 100 тыс. населения)

Районы	Показатели среднегодовой заболеваемости
г. Кызылорда	131,2
Аральский	107,1
Казалинский	98,1
Кармакшинский	83,7
Шиелийский	70,3
Сырдарьинский	57,5
Жалагашский	29,0
Жанакорганский	19,0

По данным таблицы можно отметить, что в разных районах Кызылординской области наблюдаются выраженные различия в частоте МКБ. Самые высокие показатели выявлены по г. Кызылорда на 31,2% превышающие среднеобластной показатель. Возможно это связано с улучшением диагностики и достаточной обеспеченностью врачами-урологами. Также отмечается рост заболеваемости в разрезе регионов области. Так, в северных районах наиболее высокие показатели заболеваемости МКБ в Аральском и Казалинском, которые являются эпицентром экологического бедствия.

В отделении урологии ОМЦ используется малоинвазивный метод – экстракорпоральная ударноволновая литотрипсия (ЭУВЛ). Метод основан на разных способах генерации ударной волны – электрогидравлической, электромагнитной, пьезоэлектрической, лазерной и т.д. (А.Ф. Даренков, Науменко 1996; Н.А.Лопаткин, 1999, Алчинбаев М.К., Малих М.А., 2004).

За истекший период в отделении урологии аппаратом «Компакт - а» производства фирмы «Дорнье», Германия - 198 больным было проведено 337 сеансов дистанционной литотрипсии.

Структура больных МКБ лиц разных возрастных групп населения представлена в таблице № 2.