

УДК 616.361-002: 615.03

МЕСТНЫЙ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ РОНКОЛЕЙКИНА, ВКЛЮЧЕННОГО В АУТОЛОГИЧНЫЕ ЭРИТРОЦИТАРНЫЕ ОБОЛОЧКИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ХОЛАНГИТОМ**Ж.М. Балжанов****АО «Медицинский университет Астана», РГП «Национальный Центр Биотехнологии» РК, Астана**

Одним из наиболее жизнеопасных осложнений желчнокаменной болезни является – гнойный холангит. После операционная летальность при этом по данным разных авторов, колеблется от 3,4% до 88% [1-6].

Разработка миниинвазивных вмешательств на желчных протоках привело к значительному уменьшению частоты осложнений и летальности [7]. Однако в диагностике и лечении холангита по – прежнему остается ряд проблем, требующих своего решения [8].

В доступной литературе нам известны единичные исследования, где изучалось содержание в желчи больных острым холангитом провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4) и иммуноглобулинов (IgG, IgA, sIgA) [8,9].

Цель работы: Изучить содержание основных иммуноглобулинов и интерлейкина-2 в желчи у больных острым холангитом при различных способах применения ронколейкина.

Материалы и методы:

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 клиники острого гнойного холангита неопухолевого генеза, подтвержденного, лабораторными и инструментальными методами исследования. 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 консервативной терапии внутривенно назначался ронколейкин в дозе 500 тыс ЕД. Третью группу составили 20 больных острым холангитом которым, применяли ронколейкин, в составе аутологичных эритроцитарных оболочек.

Для оценки иммунного статуса у больных забирали желчь после декомпрессии желчных путей, и далее из имеющейся холангиостомы.

Содержание иммуноглобулинов классов А, М, G в желчи определяли на биохимическом анализаторе Cobos integro фирмы Le Roche методом иммунотурбодиметрии. ИЛ-2 в желчи проводилась с помощью набора ProCOP (ООО «Протеиновый контур» г.Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Статистический анализ полученных данных осуществлен по общепринятой методике с определением средней арифметической (\bar{x}), среднеквадратического отклонения (σ), ошибки среднего арифметического (Sx). Достоверность различий в данных определялась с помощью критерия Стьюдента (t) с уровнем значимости $p \leq 0,05$ (0,5%).

Результаты и обсуждение

Особый интерес представляет возможность накопления интерлейкина-2 у больных острым холангитом непосредственно в желчи при различных способах его введения после устранения холестаза. С учётом того, что ИЛ-2 является регуляторным цитокином преимущественно местного короткодистанционного действия, одновременно были изучены концентрации основных иммуноглобулинов характеризующие состояние местного иммунитета, в желчи.

Результаты выполненных исследований по определению концентрации ИЛ-2 и иммуноглобулинов в желчи из гепатикохоледоха при различных способах внутривенного введения ронколейкина представлены в таблице 1.

Таблица 1. - Концентрация ИЛ-2 и иммуноглобулинов в желчи через 12 часов после декомпрессии ($\bar{x} \pm Sx$).

Показатели	Группы больных		
	Традиционное лечение	В/в введение ронколейкина	Эритроцитарные фармакоциты
ИЛ-2	21,55 \pm 2,74	9,15 \pm 4,40	41,77 \pm 4,50
IgG	0,27 \pm 0,06	0,625 \pm 0,267	0,698 \pm 0,124
IgM	0,042 \pm 0,03	0,320 \pm 0,275	0,329 \pm 0,083
IgA	0,340 \pm 0,099	0,191 \pm 0,081	0,313 \pm 0,090

Как видно из данных таблицы 1 при обычном внутривенном введении ронколейкина через 12 часов содержание ИЛ-2 в желчи не только не увеличивается, а даже в среднем более чем в 2 раза ниже, чем у больных, получавших традиционное консервативное лечение ($p < 0,05$). Что касается содержания иммуноглобулинов в желчи, то здесь тоже, несмотря на более чем двукратное повышение концентрации IgG и IgM, статистически достоверных различий по сравнению с контрольной группой не установлено ($p > 0,05$). А уровень IgA даже не достоверно в 1,8 раза снижен.

У пациентов, которым ронколейкин назначался в составе эритроцитарных фармакоцитов, содержание ИЛ-2 в желчи с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) было выше, чем в группе больных, получавших традиционную консервативную терапию (в 1,94 раза) или цитокиновый препарат внутривенно (в 4,6 раза).

Если при сравнении 2-х групп больных, у которых применялись различные пути введения ронколейкина, по содержанию иммуноглобулинов 3-х основных классов в желчи не установлено, то у пациентов, получавших цитокиновый препарат в составе аутологичных эритроцитарных оболочек, наблюдалось существенное повышение концентрации IgG и IgM по сравнению с группой пациентов, получавших традиционную консервативную терапию. Так, уровень IgG был выше в 2,6 раза, а IgM – в 7,8 раза ($< 0,001$).

Полученные сведения о концентрации ИЛ-2 в желчи больных острым холангитом при различных способах введения ронколейкина имеют не только сугубо теоретическую значимость, но и существенную практическую направленность. Тот факт, что при внутривенном введении препарата цитокина уровень его в желчи через 12 часов не только не увеличивается, а, наоборот, суще-

ственно ниже, чем в случаях, когда препарат вообще не применялся трудно объяснить.

С одной стороны, ронколейкин является вообще короткоживущим цитокином и при однократном внутривенном введении через 12 часов, конечно же, вполне закономерно, что содержание IL-2 во всех тканях и биологических субстратах, включая печеночную ткань и желчь, не должно существенно изменяться. Однако, установленное значительное падение уровня названного лимфокина в желчи, возможно, является ответной реакцией иммуноцитов на запредельно высокую дозу экзогенного цитокина, выражающуюся в депрессии синтеза собственного IL-2. Конечно же, это лишь наше предположение, которое ничем не подтверждено. Но на данный момент, без специально выполненных исследований другого объяснения наблюдавшемуся эффекту у нас нет.

Тем не менее, можно предполагать, что внутривенное использование ронколейкина у больных острым холангитом после выполненной декомпрессии желчных путей вряд ли оправдано.

Другое дело, если ронколейкин применялся в составе аутологичных эритроцитарных оболочек, то есть фармакоцитов. В этих случаях наблюдается почти двукратное повышение содержания IL-2 в желчи даже через 12 часов после их введения. Другими словами, имеет место целенаправленная доставка препарата цитокина в печень и в желчь, где создается его высокая концентрация и кумулятивный эффект.

Местные иммунологические последствия при этом так же достаточно информативны. В желчи происходит достоверное увеличение содержания иммуноглобулинов двух основных классов – Ig G и IgM. Это согласуется с известными данными литературы, о том, что IL-2 индуцирует повышенный синтез иммуноглобулинов, особенно IgM, подтвержденными экспериментально [10,11].

Таким образом, доказано, что применение эритроцитарных фармакоцитов с ронколейкином, по сравнению с традиционным лечением и внутривенным использованием, статистически значимо повышает содержание ИЛ-2 в желчи больных острым холангитом после декомпрессии желчных путей. Кроме того, статистически достоверно увеличивается содержание в желчи IgG и IgM, что свидетельствует о повышении местного иммунитета.

Жедел холангитпен ауыратын наукастарда аутологиялық эритроцитарлы қабықшаларға енгізілген ронколейкиннің жергілікті иммуномодуляциялаушы әсері

20 адамнан 3 топқа шартты түрде бөлінген жедел холангитпен ауыратын 60 наукастарға жүргізілген емнің нәтижелері зерттелінді. Топтарды құрастырғанда дәнекер тінінің қабынулық, соның ішінде аутоиммундық аурулары, сонымен қатар ауыр аллергологиялық анамнезі және эндокринді патология бар адамдар алынған жоқ.

Өт жолдарының декомпрессиясын жүргізіп, кейін бар холангиостомия арқылы жергілікті иммунитет жағдайын бағалау үшін наукастардан өтті жинады.

Ронколейкин қосылған эритроцитарлы фармакоциттерді қолдану дәстүрлі емге және препараттарды көктамыр ішілік енгізуге қарағанда өт жолдарының декомпрессиясынан кейін жедел холангитпен ауыратын наукастардың өтінде ИЛ-2 мөлшерін статистикалық түрде мәнділік жоғарылататыны анықталды. Одан басқа, өтте IgG және IgM мөлшері статистикалық нанымды көбейеді, бұл жергілікті иммунитеттің жоғарылағанын көрсетеді.

Local immune-modulating effect of roncoleukin included in autologous erythrocytic shells in patients with acute cholangitis

Researched results of treatment of 60 patients with acute purulent cholangitis, conditionally divided on 3 groups with 20 patients in each. In compound of groups eliminated patients with chronic inflammatory diseases of connection tissues, also with autoimmune, allergic anamnesis and endocrinic pathology.

For count of local immunity was taken the bile after decompression of bile ducts from cholangiostomy.

Defined, that 'usage of erythrocytic pharmacocites with roncoleukin in compare with traditional treatment and intravenous usage of drug, statistically increase the level of interleukin-2 in bile of patients with acute purulent cholangitis after decompression of bile ducts. The same time statistically for sure increase the content of IgG and IgM in a bile, that testifies of increase of local immunity.

Литература:

1. Ахаладзе Г.Г. Гнойный холангит (вопросы патофизиологии и лечения). 50 лекций по хирургии / Под редакцией В.С. Свельева. М.: Триада – X, - 2004. - С. 401-412.
2. Ахаладзе Г.Г. Гнойный холангит: Клинические формы, определение степени тяжести, лечение: Диссертация на соискание ученой степени д.м.н. М., 1994, 250 с.
3. 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.
4. Машинский А.А., Лотов А.Н., Хариде С.С., Шкроб О.С. Гнойный холангит // Хирургия. - 2002, №2. - С. 58-65
5. Паршиков В.В., Измаилов С.Т., Медведев А.П. и др. Антибактериальная терапия при гнойном холангите // Анналы хирургической гепатологии. - 2009, Т.14. - №2, - С. 33-37.
6. 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.
7. Гальперин Э.И., Котовский А.Е. Лечение больных желчнокаменной болезнью, осложненной механической желтухой и холангитом. Пленум эндоскопических хирургов. - СПб, 2003, - С. 56-60.
8. Седов А.П., Парфенов И.П., Ярош А.Л. и др. Оценка изменений слизистой оболочки желчных протоков и состава желчи при остром холангите // Анналы хирургической гепатологии. - 2009, Т.14, - №2, - С. 22-27.
9. Ярош А.Л. клинко-экспериментальное изучение нарушений иммунитета при гнойном холангите: Автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н. Курск, 2005, - С.22.
10. Faist E., Nestle C., Schuebel I. et al. Dynamics of immunoglobulin synthesis after major trauma. Influence of recombinant lymphokines// Arch.surg., 1989, v.124, p.1437-1442.
11. Ertel W., Faist E., Nestle C. et al. Effect of recombinant lymphokines on proliferation and Ig-synthesis of B-lymphocytes after major trauma. The 33-zd World Congress of surgery Abstract Book, Toronto, Canada, September 10-16 1989 Toronto 1989.