Список литературы:

1. Афендулов С.А., Бегежанов Б.А. Ошибки в лечении травматического перитонита // Первый Московский международный конгресс хирургов. М.- 2003.- С.- 103-104.

2. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Бурневич С.З., Гельфанд Е.Б Антибактериальная терапия хирургической абдоминальной инфекции и абдоминального сепсиса//Consilium medicum. - 2000. - Том 2. - №9. - С.374-379.

3 Кригер А.Г., Шуркалин Б.К., Горский В.А., Фаллер А.П., Андрейцев И.Л., Глушков П.С., Майорова Е.В. Результаты и перспективы лечения распространенных форм перитонита//Хирургия. - 2001.- №8.- С.8-12.

4 Лазаренко А.В., Липатов В.А., Блинков Ю.Ю., Скориков Д.В. Экспериментальная модель распространенного калового перитонита. Курск. науч.-практ, вестн. «Человек и его здоровье». - 2008.- № 4.- С.128-132

5.Мустафаев Р.Д., Тихов Г.В., Дербенев В.А., Федченко Ф.М. Применение ВЛОК длиной волны 405 нм в комплексном послеоперационном лечении больных перитонитом // медицина. - 2015. -Т. 19. - № 4.- С. 35-39.

6.Мустафаев Р.Д., Тихов Г.В., Смольников П.В. ВЛОК в послеоперационном лечение перитонита //Лазерная медицина. Москва: -2016. -Т.20 - №4. - С.7.. 7.Мусихин Л.В., П.В. Смольников, В.С. Ширяев и соавт. ВЛОК –, современные возможности нефармакологического решения проблем интенсивной терапии и реанимации // Лазерная медицина. – 2013. – Т. 17. – Вып. 3. – С. 4-10

8. Странадко Е.Ф., Толстых П.И., Корабоев У.М. Фотодинамическая терапия при гнойных заболеваниях мягких тканей//Хирургия. - 2000.- № 9.- С. 67-70.

9. Федоров В.Д., Гостищев В.К. Современные представления о классификации перитонита в системах оценки тяжести состояния больных//Хирургия. - 2000. - № 4. - С. 58-63.

10. Цыб А.Ф., М.А. Каплан М.А, Попучиев Ю.С., Романенко Ю.С., Фотодинамическая терапия Москва, МИА. - 2009.- С.192 .

11. Шаповалова Н.В., Глухов А.А.Комплексная программа детоксикационных мероприятий при терминальном перитоните с использованием озона и гидропрессивных технологий// Анестезиология и реаниматология. - 1998. - № 6. - С. 56-58.

12. Шуркалин Б.К. Гнойный перитонит. М.- Два Мира Прин. - 2000.

13. Dougherty T.J., Gomer C., Henderson B., Jori G., Kessel D. et al. Photodynamic therapy [Review]//J. Nath. Cancer Inst. 1998. Vol. 90. № 12. P. 889-905.

14. Cheadle W.G., Spain D.A. The continuing challenge of intra-abdominal infection //Am. J. Surg. 2003. - Vol. 186, № 5 A. - P. 15-22.

Джамалов Ф.Х.,
Мамедов А.М.,
Алиев Ш.Х.,
Эйвазова К.А.,
Рамазанов Дж.Н.,
Султанов А.П.
Кафедра хирургических болезней-III Медицинского Университета,
Баку, Азербайджан

РОНКОЛЕЙКИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ.

Резюме. Изучены рецепция к интерлейкину-2 («CD25») в гастродуоденальной мукозе, в периферической крови и эффективность включения в лечебный комплекс больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки рекомбинантного интерлейкина-2 (ИЛ-2) Ронколейкинна («Biotech», Россия). Контингент исследования – 72 больных с гастродуоденальными язвами. Из них: 40 – с кровотечением (основная клиническая группа) и 32 – без кровотечения (группа сравнения). В образцах различных зон гастро-дуоденальной мукозы и периферической крови иммуноморфологически изучены основные популяции иммуноцитов, содержащих клеточно-тканевый рецептор ИЛ-2 «CD25».

Выявлена статистически достоверная гиперэкспрессия CD25 как в гастро-дуоденальной мукозе, так и в периферической крови у больных с гастродуоденальными язвенными кровотечениями, по сравнению с больными без кровотечений.

Ронколейкинн включен в комплексное лечение 44-х больных (по 22 из каждой клинической группы). В обеих группах при включении Ронколейкинна в комплексное лечение больных, по сравнению с соответствующими контрольными подгруппами, более эффективно нормализуется сродство различных типов иммуноцитов к рецептору ИЛ-2, лучше купируются клинические проявления болезни и сокращаются сроки эпителизации язвенного дефекта.

Ключевые слова: Язвенное кровотечение, CD25, гастро-дуоденальная мукоза, периферическая кровь, Ронколейкинн.

Введение. Нарушения синтеза ряда интерлейкинов и рецепции к ним могут повлиять на осложнения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (ЯБЖДК), в частности, на частоту и степень гастродуоденальных язвенных кровотечений. Частота гастродуоденальных язвенных кровотечений

и летальных исходов при них не только не снижается, но и имеет тенденцию к росту [2, 3, 8]. Степень клинической тяжести гастродуоденальных язвенных кровотечений, наряду с другими факторами, может быть связана также с морфофункциональным состоянием клеточно-тканевых комплексов, реагирующих с интерлейкином-2 (ИЛ-2) – иммуномодулятором широкого спектра физиологического действия [1]. Так, не выяснено значение «CD25» - клеточно-тканевого рецептора а-цепи молекулы ИЛ-2 у больных с неосложненными и осложненными кровотечением гастродуоденальными язвами. Несмотря на всё возрастающее число сообщений о применении «Ронколейкинна» - рекомбинантного интерлейкина-2, аналога эндогенного ИЛ-2, в профилактике и лечении ЯБЖДК [4, 5, 6], диагностическое и прогностическое значение CD25-позитивности различных клеточных типов в гастро-дуоденальной слизистой оболочке и периферической крови остаётся малоизученным.

Цель. Целью настоящего исследования послужили иммуногистохимическое изучение рецепции к ИЛ-2 (CD25-позитивности) у больных с неосложненными и осложненными кровотечением гастродуоденальными язвами и оценка эффективности включения в общую схему лечения больных препарата «Ронколейкинн» - рекомбинантного интерлейкина-2.

Материалы и методы исследования. В контингент исследования включено 72 больных с гастродуоденальными язвами. Диагноз ЯБЖДК поставлен на основании анамнеза, клинических данных и результатов фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС). Мужчин – 51, женщин – 21. Возраст больных - 25-66 лет. Длительность заболевания - 4 месяца-20 лет. Локализация язвы в пилорическом, антральном отделах и теле желудка - у 22 больных (30,5%), в луковице и постбульбарном отделе 12-перстной кишки - у 44 (61,1%). У 6 больных (8,4%) выявлены множественные сочетанные язвенные дефекты пилорического отдела желудка и луковицы 12 перстной кишки.

У 40 больных (55,6%) отмечено гастродуоденальное кровотечение различной клинической степени тяжести (основная клиническая группа). У остальных 32 больных (44,4%) диагностирована неосложненная форма гастродуоденальной язвы (без кровотечения; группа сравнения). Динамика активности кровотечения оценена по классификации J.A. Forrest (1974).

CD25-позитивные клетки идентифицированы авидин-биотиновой технологией с применением моноклональных мышиных антител к рецептору интерлейкина – 2 человека (NCL-CD25) клона Tu69 («Novo Castra») [10]. Результаты реакции оценены исходя из оптической плотности окрашенного субстрата, а также – визуально-полуколичественно (светооптический микроскоп «Leica DMB» с цифровым видео-анализатором с автоматизированной обработкой количественных данных).

Степень диссеминации Helicobacter Pylori (HP) селективно-гистологически изучена в биоптатах, взятых при ФЭГДС из тела, антрального, пилорического отделов желудка, из двух точек луковицы 12-перстной кишки и оценена по 4-х бальной шкале (1,0 – минимум; 4,0 – максимум) [9, 10].

Ронколейкинн («Biotech», Россия) применён в комплексе с базисной терапией. Препарат введён с интервалом в 72 часа по 3 инъекции на курс. У 2-х больных с язвенным дефектом более 2 см и неполным заживлением после трёх инъекций количество введений доведено до 4-х. Ронколейкинн 500000 МЕ в 400,0 мл физиологического раствора введён внутривенно-капельно. С целью предотвращения потери биологической активности препарата к раствору в капельнице добавлено 6,0 мл 10,0% альбумина. При введении Ронколейкинна другие лекарственные препараты внутривенно не инъецированы.

Распределение больных по полу, а также по локализации язвенного дефекта отражено в табл.1 (табл.1).

Таблица 1.

Характеристика контингента исследования

Клинические группы	Локализация	Пол		Всего
		Муж.	Жен.	
«Основная» (n=42)	Желудок	8	4	12 (16,7%)
	12-п. кишка	22	6	28 (38,9%)
	Множ. язвы	3	1	4 (5,5%)
«Сравнение» (n=30)	Желудок	7	3	10 (13,9%)
	12-п. кишка	12	4	16 (22,2%)
	Множ. язвы	2	-	2 (2,8%)
Итого		54 (70,8%)	18 (29,2%)	72 (100,0%)

Подсчеты и статистические анализы выполнены с помощью пакета программ для медико-биологических исследований при уровне доверительной вероятности P=0,95 ($p \leq 0,05$) с вычислением коэффициента корреляции (r) и критерия Пирсона (χ^2) [7].

Результаты исследования. При поступлении в клинику среди больных основной клинической группы активное кровотечение отмечено у 23-х больных из 40 (57,5%). Так, у 5-ти больных диагностировано кровотечение 1А по J.A. Forrest, у остальных 18-ти - 1В по A. Forrest. [3]. Эндоскопическое гемостазирование – диатермокоагуляция

кровоточащего сосуда, введение в дно и вокруг язвы 0,1% адреналина гидрохлорида, 0,5% аминокапроновой кислоты, 12,5% натрия этамзилата, проведено на фоне общей гемостатической инфузионной, трансфузионной и антисекреторной терапии. Из 23-х больных с активно кровоточащими гастродуоденальными язвами надёжный гемостаз эндоскопическим путём получен у 18 (87,5%).

Инфильтрация HP обнаружена у 64-х больных из 72-х (88,9%). При этом удельный вес HP-инфицированных пациентов в основной клинической группе - 92,5% (37 из 40), а в группе сравнения – 84,4% (27 из 32-х; разница недостоверна).

CD25-позитивные клетки в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки представлены лимфоцитами, антиген-представляющими (дендритическими) клетками, плазмацитами и периваскулярными соединительно-тканными клетками. Эпителиальные клетки выстилки, желез и крипт CD25-негативны.

Суммарно CD25-позитивных клеток статистически достоверно больше в гастральной мукозе, чем в дуоденальной ($p<0,015$). У больных группы сравнения во всех зонах среди позитивных клеток количественно достоверно преобладают «малые» активные лимфоциты с характеристиками Т-клеток. У больных основной клинической группы, в отличие от группы сравнения, разница в количественном содержании отдельных субпопуляций CD25-позитивных клеток недостоверна.

У пациентов с язвенным кровотечением во всех зонах гастро-дуоденальной мукозы плотность распределения CD25-позитивных дендритических и периваскулярных клеток, но не лимфоцитов, в 2,0-2,2 раза выше аналогичного показателя группы сравнения ($p<0,019$ и $p<0,011$). Выявлена прямая, умеренная корреляционная связь между количеством периваскулярных CD25-позитивных клеток и кровотечением у больных ЯБЖДК ($r=0,054$; $\chi^2=7,5$).

Цитохимически у больных обеих клинических групп в периферической крови «CD25»-позитивность характерна для лимфоцитов (60,0-67,0% от общей позитивной популяции) и моноцитов (32,0-37,7%). Позитивные зернистые лейкоциты единичны (2,0-3,0%). Продукт реакции, главным образом, мембранной локализации. Ядра во всех случаях – «CD25»-негативны. Часть кровяных пластинок – со слабой позитивностью

При сопоставлении показателей у больных основной клинической группы и группы сравнения, констатировано преобладание суммарного числа «CD25»-позитивных клеток в крови у больных с гастродуоденальными язвенными кровотечениями (p 0,05; $r=0,44$; $^2=7,6$). Обнаруженная разница более демонстративна при сопоставлении позитивных лимфоцитов (p 0,02; $r=0,77$; $^2=44,9$).

Исходя из полученных данных, на фоне общей гемостатической, инфузионной, трансфузионной и эрадикационной терапии (согласно рекомендациям Маастрихтского соглашения по эрадикации Helicobacter Pylori, Maastrixt-3, 2005; омепразол, кларитромицин, метронидазол в течении 5-7 дней), 44-м больным (по 22 из каждой клинической группы) проведена иммунокоррегирующая терапия Ронколейкинном. При этом каждая группа подразделена на 2 подгруппы: 1) больные, получившие Ронколейкинн и 2) больные без Ронколейкинна в комплексной базисной терапии. Таким образом, в основной клинической группе – 22 пациента в 1-й и 18 – во 2-й подгруппах, а в группе сравнения 22 пациента - в 1-й и 10 – во 2-й подгруппах.

При сравнении клинической и эндоскопической эффективности схем лечения «базисная терапия + Ронколейкинн» и только «базисная терапия» установлено, что включение в лечебный комплекс Ронколейкинна оптимизирует эндоскопически фиксируемое заживление («эпителизацию») язвенного дефекта (табл. 2).

Таблица 2.

Эндоскопическая оценка эффективности базисной терапии больных ЯБЖДК с включением в лечебный комплекс Ронколейкинна и без такового

Клинические группы	Подгруппы по терапии	Эндоскопическое заживление (эпителизация) язвы				Всего
		отсутствие	частичное	значительное	полное	
Основная (с кровотечением)	С ронко-лейкином	3 (13,6%)	10 (45,5%),	6 (27,3%)	3 (13,6%)	22 (100,0%)
	Без ронко-лейкина	3 (16,7%)	11 (61,1%)	2 (11,1%)	2 (11,1%)	18 (100,0%)
Сравнение (без кровотечения)	С ронко-лейкином	1 (4,5%)	11 (50,0%)	6 (27,3%)	4 (18,2%)	22 (100,0%)
	Без ронко-лейкина	1 (10,0%)	6 (60,0%)	2 (20,0%)	1 (10,0%)	10 (100,0%)
Итого		8 (11,1%)	38 (52,8%)	16 (22,2%)	10 (13,9%)	72 (100,0%)

У больных, получивших общую базисную терапию без Ронколейкинна, частичная или полная эпителизация язвы зарегистрирована гораздо позже, в среднем, на 28-36-е сутки от начала лечения. Следует отметить, что у больных с гастродуоденальной язвой, получивших Ронколейкинн, диспептические синдромы купировались начиная с 5-х суток, а у пациентов контрольных подгрупп эти явления уменьшались лишь на 10-11 сутки.

Корреляционно-статистическим анализом выявлена статистическая достоверность разниц в сроках улучшения состояния больных и эпителизации язвенного дефекта с применением Ронколейкинна и без такового. В основной группе (с гастродуоденальными язвенными кровотечениями) - p□0,05; r=0,44; □^{2}=6,9; а в группе сравнения (без язвенных кровотечений) - p□0,03; r=0,65; □^{2}=33,5.

Спустя 2 месяца после завершения комплексного лечения + Ронколейкинн у больных гастродуоденальными язвами из обеих групп, полная эрадикация после первичной позитивности и/или устойчивая негативность HP отмечены у 41-го из 44-х пациентов (93,2%), а в контрольных подгруппах – лишь у 20-ти из 28 (71,4%; p□0,05).

Иммуноцитохимически в периферической крови спустя 2 месяца после окончания комплексного лечения + Ронколейкинн разница в численности «CD25»-позитивных моноцитов у больных с язвенным кровотечением и без такового, все же, сохранена (p□0,05), тогда как в количестве «CD25»-позитивных лимфоцитов у больных сопоставляемых групп подобного достоверного различия нет (p>0,06).

Обсуждение. Итак, иммуногистохимически количество CD25-позитивных клеток по всем сопоставленным зонам гастро-дуоденальной мукозы статистически достоверно выше у больных основной клинической группы. Аналогичная картина характерна также для периферической крови, где число CD25-позитивных лимфоцитов и моноцитов достоверно выше у больных с гастро-дуоденальными язвенными кровотечениями. Выявленная статистически достоверная гиперэкспрессия мембранного рецептора а-цепи ИЛ-2, по нашему мнению, связана с угнетением секреции ИЛ-2, из-за чего большая часть соответствующих рецепторов остается не связанной и поддается светооптическому определению.

Исходя из вышеприведенных данных и учитывая отдельные сообщения в литературе [4, 5, 6], было решено включить в комплекс базисного лечения больных ЯБЖДК рекомбинантный интерлейкин – «Ронколейкинн». Результаты показали, что включение Ронколейкинна в лечебный комплекс не только оптимизирует эпителизацию язвенного дефекта, эрадикацию HP и сродство к ИЛ-2, но и позволяет сократить сроки лечения в 2,3-3,0 раза.

Выводы

1. У больных с гастродуоденальными язвами, осложненными кровотечением, суммарное число «CD25»-позитивных клеток в слизистой оболочке желудка и 12-перстной кишки, а также в периферической крови достоверно превосходит аналогичный показатель у больных ЯБЖДК без кровотечения.

2. Включение в лечебный комплекс Ронколейкинна - рекомбинантного ИЛ-2, особенно, при кровотечениях язвенного генеза, оптимизирует рецепцию к ИЛ-2 большинства лимфоцитов – основных продуцентов и мишеней ИЛ-2.

3. Включение в базисное лечение Ронколейкинна оптимизирует эпителизацию язвенного дефекта, статистически достоверно повышает эффективность эрадикации HP у больных ЯБЖДК, особенно – осложненной кровотечением.

Литература

1. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Система интерлейкинов и рак. Киев, «ДИА», 2000, 224 с.

2. Велиев Н.А. Хирургия осложненных пилородуоденальных язв. Казань, 2003. 122 стр.

3. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии: руков-во для врачей. М., «ГЭОТАР-Медиа», 2008. 384 с.

4. Завада Н.В., Седун В.В. Иммунотерапия Ронколейкинном у больных с гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии. Тезисы докл. «Объединённый иммунологический форум». Russian J. Immunol. 2004, vol. 9. Suppl. 1. p. 276.

5. Карашуров Е.С., Островский А.Г., Зигинова Т.М., Ларина Н.А. Значение иммунокоррекции Ронколейкинном в профилактике и лечении послеоперационных осложнений прободных гастродуоденальных язв. Матер. X ежегод. итогов. науч.-практ. конфер. по экстренной хирургии. Петрозаводск, 2005. С.10-11.

6. Смирнова Т.А., Понамарева Е.П., Ханферян Р.А., Колесников В.В. Опыт применения Ронколейкинна при терапии язвенной болезни желудка, ассоциированной с Helicobacter Pylori, в амбулаторных условиях. Терапевтический архив, 2009, №2, с. 30-31.

7. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Санкт-Петербург, ВмедА, 2002. 266 с.

8. Church N., Palmer K. Ulcers and nonvariceal bleeding. Endoscopy, 2003, vol. 35. Pp. 22-26.

9. Mikel U.V. (Editor). Advanced Laboratory Methods in Histology and Pathology. AFIP, Washington, DC, 1994. – 254 p.

10. www.ihcworld.com/_protocols/antibody_protocols/cd25_novocastra.htm