

© АЛЛАХВЕРДИЕВ В.А., 2019

Аллахвердиев В.А.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-1В В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ЯЗВЕННЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Азербайджанский медицинский университет, 1022, Баку, Азербайджан

Целью исследования явилось изучение клинко-иммунологическое обоснование эффективности рекомбинантного интерлейкина-1β при хирургическом лечении больных с острых гастродуоденальных язвенных кровотечений. Приведены результаты применения рекомбинантного интерлейкина-1β в комплексе базисных консервативных мероприятий при хирургическом лечении ОГДЯК. Язва желудка была у 20, двенадцатиперстной кишки – у 84, сочетанная язва – у 16 больных. По А.А. Шалимову с кровопотерей легкой степени госпитализирован 27, средней степенью – 62 и тяжелой степени – 31 пациент. По J. Forrest у 29 выявлено активное кровотечение (F Ia, F Ib), у 67 – нестабильный гемостаз (F IIa, F IIb, F IIc) и у 24 – (стабильный гемостаз). F III. В рамках дифференцированной индивидуально-активной тактики, больные оперированы в экстренном (21), срочном (38) и отсроченном (35) порядке, а 26 человек перенесли ранние плановые операции. Больным основной группы (63) после операции в комплекс базисных терапевтических мероприятий дополнительно включили рекомбинантный интерлейкин-1β с учетом степени кровопотери и иммунных нарушений. Больные группы сравнения (57) до и после операции получили общепринятую стандартную базисную терапию без иммунокоррекции. В сравнительном аспекте доказано, что в послеоперационном периоде, на фоне стандартных консервативных мероприятий, применение рекомбинантного интерлейкина-1β положительно влияя на устранение вторичного иммунодефицитного состояния и цитокинового дисбаланса, значительно улучшает результаты хирургического лечения.

Ключевые слова: острые гастродуоденальные язвенные кровотечения; иммунитет; цитокиновый дисбаланс; цитокиноterapia.

Для цитирования: Аллахвердиев В.А. Клинико-лабораторное обоснование эффективности рекомбинантного интерлейкина-1β в хирургическом лечении острых язвенных гастродуоденальных кровотечений. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (11): 669-672. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-11-669-672>
Allahverdiyev V.A.

THE EFFICACY OF RECOMBINANT INTERLEUKIN-1β IN SURGICAL TREATMENT OF ACUTE ULCERATIVE GASTRODUODENAL BLEEDINGS

Department of General Surgery of Azerbaijan Medical University, Baku

There was reported the results of the use of recombinant interleukin-1β in basic conservative measures in the surgical treatment of acute gastroduodenal ulcer bleeding. Gastric ulcer were in 20 patients, duodenal ulcer in 84 patients and combined ulcers in 16 patients. According to A.A. Shalimov hospitalized patients with mild blood loss were 27, moderate degree - 62 and severe degree - 31 patients. According to J. Forrest, 29 showed active bleeding (F Ia, F Ib), in 67 - unstable hemostasis (F IIa, F IIb, F IIc) and in 24 - F III. Within the framework of differentiated individual-active tactics, patients were operated in emergency (21), urgent (38), delayed (35), and 26 people underwent early planned operations. Patients in the main group (63) after the operation, was included recombinant interleukin-1β to the basic therapeutic measures additionally, taking into account the degree of blood loss and immune disorders. Patients of comparison group (57) before and after surgery received standard basic therapy without immunocorrection. In a comparative aspect, it has been proved that in postoperative period on the background of standard conservative measures, the use of recombinant interleukin-1β positively influences elimination of the secondary immunodeficiency and cytokine imbalance significantly improves the results of surgical treatment.

Key words: acute gastroduodenal ulcer bleeding; immunity; cytokine imbalance; cytokine therapy.

For citation: Allahverdiyev V.A. The efficacy of recombinant interleukin-1β in surgical treatment of acute ulcerative gastroduodenal bleedings. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019; 64 (11): 669-672 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-11-669-672>

For correspondence: Allahverdiyev Vidadi Agababa, doctorant at the Department of General Surgery; e-mail: vidadi.allahverdiyev.71@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 03.08.2019
Accepted 16.09.2019

Введение. Острые язвенные гастродуоденальные язвенные кровотечения (ОГДЯК) и в настоящее время остаются актуальной проблемой современной гастроэнтерологии [5, 12, 13]. Несмотря на применение современных

антисекреторных и антихеликобактерных препаратов, среди осложнений язвенной болезни (ЯБ) кровотечение встречается в 42-47% [4]. Летальность при ОГДЯК, по-прежнему, остается в пределах 6-16% [9, 11].

Исследованиями последних лет установлена значительная роль иммунных нарушений, в том числе цитокинового статуса в развитии ЯБ и ОГДЯК [3, 7, 8].

Для корреспонденции: Аллахвердиев Видади Агабаба оглы, докторант каф. общей хирургии; e-mail: vidadi.allahverdiyev.71@mail.ru

Работами ряда авторов установлено лечебное действие рекомбинантного интерлейкина-1 β при гнойно-воспалительных заболеваниях длительно незаживающих ран трофических язв [1, 2].

Исходя из этого, по нашему мнению, включение в комплекс терапевтических мероприятий при хирургическом лечении ОГДЯК рекомбинантного интерлейкина-1 β – беталейкина в качестве иммуностимулятора и цитокинсодержащего препарата, позволит в некоторой степени устранить нарушения в иммунном и цитокиновом статусах и тем самым улучшить результаты хирургического лечения ОГДЯК.

Целью данного исследования является изучение клинико – иммунологическое обоснование эффективности рекомбинантного интерлейкина-1 β при хирургическом лечении больных с ОГДЯК.

Материал и методы. Обследовано 120 больных с ОГДЯК, из них 98 (81,7%) мужчин и 22 (18,3%) женщины в возрасте от 16 до 75 лет. Источником кровотечения была у 20 больных ЯБ желудка, у 84 – ЯБ двенадцатиперстной кишки (ДПК) и у 16 сочетанная язва.

По А.А. Шалимову кровопотеря легкой степени наблюдалась у 27, средней тяжести - у 62 и тяжелой степени – у 31 больного [6].

В стационаре при поступлении при первичном эндоскопическом исследовании выявлен источник геморрагии, локализации и размеры язвы, а также оценено состояние гемостаза по J. Forrest [10]. У 29 больных выявлены признаки продолжающегося активного кровотечения (F1a, F1b), у 67 – нестабильный гемостаз (F1a, F1b, F1c) и у 24 больных – устойчивость гемостаза была оценена F1П. Эндоскопические методы гемостаза были применены в случаях продолжающегося кровотечения, неустойчивого гемостаза и высокого риска возобновления геморрагии. У 3 больных с помощью эндоскопического гемостаза остановить кровотечение не удалось, а у 7 больных возник рецидив кровотечения.

В рамках дифференцированной индивидуально-активной тактики 21 больной оперирован в неотложном порядке в первые 2 ч после поступления в связи невозможности остановки кровотечения эндоскопическим путем (F1a и F1b), рецидива геморрагии и сочетания перфорации язвы с кровотечением.

В течение первых 72 ч после госпитализации сохранение высокого риска рецидива кровотечения была показанием к срочному оперативному вмешательству у 38 больных.

Показанием к отсроченным операциям у 35 больных в сроки 2-4 сут после госпитализации было сохранение реальной угрозы рецидива кровотечения.

26 больной на 10-18 сут после стабилизации гемостаза на фоне компенсации последствий острой кровопотери перенес ранние плановые операции. У этих больных показаниями к операции были хроническая каллезная язва, длительный язвенный анамнез, подозрение на малигнизацию, неэффективность неоднократных курсов консервативной терапии с частыми рецидивами, пенетрация язвы и выраженный стеноз привратника. Методы операции выбирали с учетом локализации и характера язвы, степени кровопотери и операционно-анестезиологического риска, тяжести состояния пациента. У большинства больных проводили условно-радикальные операции.

Клинический материал был разделен на 2 группы. Первую (сравнительную) составили 57 больных, полу-

чивших до и после операции стандартную консервативную терапию без иммунокоррекции. Во вторую (основную) группу были включены 63 больных, которым в послеоперационном периоде на фоне традиционной консервативной терапии назначали рекомбинантный интерлейкин-1 β (регистрационный номер Р№000222/01 от 20.12.07). Препарат назначали с учетом противопоказаний, дозу и продолжительность курса выбирали индивидуально в зависимости от объема кровопотери, глубины нарушений в иммунном и цитокиновом статусах: при кровопотере легкой степени – по 0,5мкг ежедневно (всего 3 суток), при средней тяжести – в течение 3 сут по 1мкг ежедневно, при тяжелой – в течении 5 сут по 1мкг ежедневно. Выбранную дозу препарата непосредственно перед введением растворяли в 1мл изотонического раствора натрия хлорида, доводя до объема 100-500 мл в зависимости от дозы и вводили в вену капельным путем в течение 2-3 ч. При внутривенном введении препарата побочные эффекты и осложнения не отмечались.

У всех больных при поступлении и на 3, 7 и 14-е сутки после операции в периферической крови проводили иммунофенотипирование лимфоцитов непрямым иммунофлюоресцентным методом с помощью моноклональных антител к молекулам различных CD-рецепторов: CD3+, CD4+, CD8+, CD19+. Также подсчитали соотношение CD4+/CD8+, определяли уровень IgA, M, G и ЦИК в сыворотке крови. Фагоцитарную активность нейтрофилов изучали путем определения ФИ и ФЧ.

Концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов - TNF α , IFN γ , IL-1, 2, 4, 6, 8, 10 в сыворотке крови в динамике определяли методом ИФА. Также вычисляли соотношение TNF α /IL-10 и IL-2/IL-4.

Аналогичные данные 15 здоровых лиц приняли за норму.

Для статистической обработки полученных цифровых данных использовали параметрический (Уилкокксон – Манна – Уитни) метод.

Результаты и обсуждение. У больных обеих групп при поступлении в иммунном и цитокиновом статусах выявлен дисбаланс, глубина которого напрямую зависела от тяжести кровопотери. У больных сравнительной группы при кровопотере легкой степени до операции содержание CD3+- на 22,3% ($p<0,001$), CD4+- на 18,6% ($p<0,01$), CD4+/CD8+- на 27,3% ($p<0,001$), ФИ – на 12,7% ($p<0,01$) было меньше, а CD8+- на 8,6%, CD19+- на 31,1% ($p<0,001$), IgA – на 15,0%, IgM – на 21,0%, IgG – на 27,6% ($p<0,001$), ЦИК – на 46,3% ($p<0,001$) и ФЧ – на 40,5% ($p<0,01$) больше по сравнению с нормой. В то же время у этих больных на фоне статистически значимого повышения уровня TNF α в 3,9 раза, IFN γ – в 3,2 раза, IL-1 – в 7,9 раза, IL-2 – в 7,2 раза, IL-4 – в 4,6 раза, IL-6 – в 19 раз, IL-8 – на 81,7%, наблюдалось снижение концентрации IL-10 на 33,3% по сравнению с нормальным значением. Индексы соотношения TNF α /IL-10 в 6,3 раза ($p<0,01$) и IL-2/ IL-4 на 67,8% ($p<0,001$) превосходили нормальные показатели. В послеоперационном периоде наблюдалась тенденция к нормализации изученных показателей иммунитета, однако к концу срока наблюдения оставались далеко от нормальных величин. Спустя 3 суток после операции прослеживалась аналогичная тенденция в отношении изученных цитокинов. Вместе с тем, на 14-е сутки, на фоне нормализации концентрации IL-10, содержание TNF α достоверно было больше нормы в 3,9 раза, IFN γ – в 3 раз, IL-1 – в 4,3 раза, IL-2 – в 12,1 раза, IL-6 – 12 раз, IL-8 – на 69,3%. Содержание провоспалительного цито-

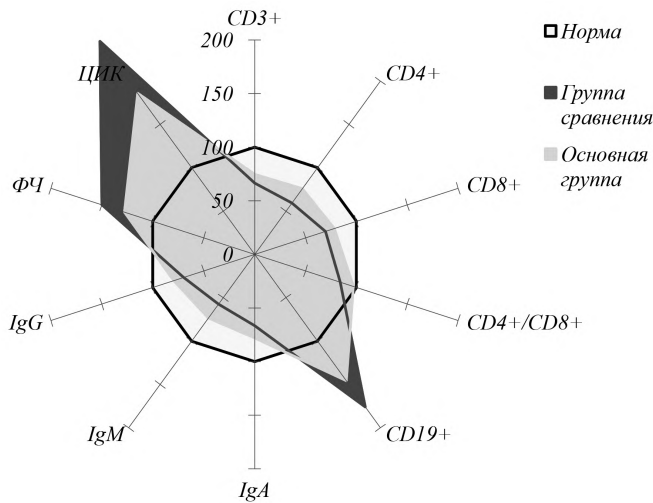


Рис. 1. Сравнительная оценка показателей иммунитета на 14-е сутки после операции при тяжелой степени кровопотери.

кина IL-4 в сыворотке крови в течение всего послеоперационного периода по сравнению с исходным показателем увеличилось в 6,0 раз ($p_1 < 0,001$).

Включение рекомбинантного интерлейкина-1 β в общепринятую базисную консервативную терапию при кровопотере легкой степени к концу срока наблюдения привело к нормализации изученных показателей иммунитета. У этих больных основной группы на 14-е сутки после операции содержание IL-10 нормализовалось, а концентрация TNF α была на 46,6% ($p_1 < 0,01$), IFN γ – на 42,2% ($p_1 < 0,01$), IL-1 – на 56,6% ($p_1 < 0,001$), IL-2 – на 64,4% ($p_1 < 0,001$), IL-4 – на 66,6% ($p_1 < 0,001$), IL-6 – на 60,0% ($p_1 < 0,01$), IL-8 – на 24,1% соответственно меньше аналогичных показателей группы сравнения.

У больных группы сравнения при кровопотере средней тяжести до операции имела место глубокое нарушение как в клеточном, так и в гуморальном звеньях иммунитета: статистически достоверно содержание CD3+ снижено на 31,3%, CD4+ – на 32,2%, CD8+ – на 18,2%, CD4+/CD8+ – на 19,4%, ФИ – на 17,5%, IgA – на 25,9%, IgM – на 22%, IgG – на 25,4%, наоборот, уровень CD19+ – повышен на 63,9%, ЦИК – в 2,2 раза и ФЧ – на 62,8% по отношению к показателям здоровых лиц. У этих больных наблюдался глубокий дисбаланс в цитокиновом статусе: концентрация TNF α достоверно была больше в 6,6 раза, IFN γ – в 6 раз, IL-1 – в 10,4 раза, IL-2 – в 9,2 раза, IL-4 – в 6,8 раза, IL-6 – в 10,7 раза и IL-8 – в 2,7 раза, а содержание IL-10 на 45,6% меньше нормального показателя. Спустя 3-е суток после операции происходило постепенное незначительное уменьшение выраженности вторичного иммунодефицитного состояния. В первые 3 сут после операции концентрация IFN γ , IL-1, IL-6 и IL-8, в течении первых 7 сут уровень TNF α и IL-4 достоверно повышался, а в дальнейшем наблюдалось содержание их секреции. К концу срока наблюдения уровень IL-10 на 32,5% ($p < 0,05$) оставался ниже, а TNF α в 5,6 раза ($p < 0,001$), IFN γ – в 3,6 раза ($p < 0,001$), IL-1 – в 7,2 раза ($p < 0,001$), IL-2 – в 13,9 раза ($p < 0,001$), IL-4 – 16,1 раза ($p < 0,001$), IL-6 – 9,2 раза ($p < 0,001$), IL-8 – в 2,0 раза ($p < 0,001$) больше показателя здоровых лиц.

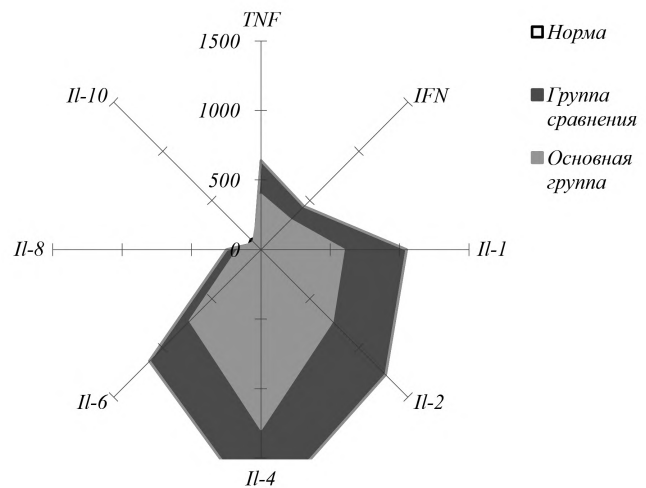


Рис. 2. Влияние рекомбинантного интерлейкина-1 β на показатели цитокинового статуса на 14-е сутки после операции при кровопотере тяжелой степени.

У больных основной группы благодаря иммунокорректирующему действию рекомбинантного интерлейкина-1 β на 14-е сутки после операции статистически достоверно содержание CD3+ – на 16,0%, CD4+ – на 22,6%, CD8+ – на 10,5%, ФИ – на 9,2%, IL-10 – на 30,7% было больше, и наоборот, уровень CD19+ – на 21,8%, ЦИК – на 27,0%, TNF α – на 34,4%, IFN γ – на 26,4%, IL-1 – на 50%, IL-2 – на 57,8%, IL-4 – 33,5%, IL-6 – на 35,4%, IL-8 – на 34,9% соответственно меньше, чем в группе сравнения.

У больных обеих групп на фоне тяжелой степени кровопотери отмечалось глубокое вторичное иммунодефицитное состояние и цитокиновый дисбаланс. Так у больных группы сравнения отмечено статистически достоверное снижение уровня CD3+ – на 45,1%, CD4+ – на 45,7%, CD8+ – на 32,7%, ФИ – на 25,9%, IgA – на 37,1%, IgM – на 44,9%, IgG – на 30,4%, IL-10 – на 54,8%, и наоборот, повышение содержания CD19+ – на 88,4%, ЦИК – в 3,1 раза, ФЧ – на 75,4%, TNF α – в 7,2 раза, IFN γ – 7,1 раза, IL-1 – в 11,4 раза, IL-2 – в 9,9 раза, IL-4 – в 7,7 раза, IL-6 – в 8,2 раза, IL-8 – в 3,0 раза по сравнению с нормой.

Сравнительная оценка показателей Т- и В- звеньев иммунитета, а также цитокинового профиля после операции при тяжелой степени кровопотери в динамике показало, что на фоне комплексных базисных лечебных мероприятий применение рекомбинантного интерлейкина-1 β оказало в значительной степени позитивное влияние на устранение вторичного иммунодефицитного состояния (рис. 1.) и цитокинового дисбаланса (рис.2).

В послеоперационном периоде умерли 6 больных (5%): 4 – в группе сравнения (7%) и 2 – в основной группе (3,2%). Проведение дифференцированной системной цитокинотерапии рекомбинантным интерлейкином-1 β дало возможность снизить частоту послеоперационных осложнений с 22,8% до 9,5%.

Выводы. При острых гастроудоденальных язвенных кровотечениях развивается дисбаланс в иммунном и цитокиновом статусах глубина которого зависит от тяжести кровопотери. Хирургическое вмешательство при острых гастроудоденальных язвенных кровотечениях на фоне базисной консервативной терапии не устраняет нарушений иммунного и цитокинового статуса. Применение рекомбинантного интерлейкина-1 β в дифференци-

рованной дозе является патогенетически обоснованным и позволяет сократить сроки восстановления иммунного и цитокинового дисбаланса и тем самым улучшить результаты хирургического лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варюшина Е. А. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации: Автореф. дис... д-ра биол. наук. Санкт Петербург; 2012.
2. Варюшина Е.А., Александров Г.В., Сазонова Т.А., Симбирцев А.С. Изучение влияния местного применения рекомбинантного человеческого интерлейкин-1 β на репарацию язвенных поврежденных слизистой оболочки желудка. *Цитокины и воспаление*, 2012; 11(1): 64-9.
3. Гаджиев Дж.Н., Сушков С.В., Аллахвердиев В.А., Климова Л.Б., Гаджиев Н.Дж. Иммунные нарушения при острых язвенных гастродуоденальных кровотечениях. *Хирургия им. Н.И. Пирогова*, 2015; 6: 32-4.
4. Кубышкин В.А., Петров Д.Ю., Смирнов А.В. Методы эндоскопического гемостаза в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений. *Хирургия им. Н.И. Пирогова*, 2013; 9: 67 – 72.
5. Королев М.П. Гастродуоденальные кровотечения как проблема urgentной хирургии. *Вестник хирургии*, 2011; 2: 52-4.
6. Шалимов А.А., Саенко В.Ф. Хирургия пищеварительного тракта. Киев: *Здоров'я*; 1987.
7. Шапкин Ю.Г., Чалык Ю.В., Калужный А.И. Перспективность аутоиммунных тестов для прогнозирования течения и оценки эффективности проводимого лечения язв желудка и двенадцатиперстной кишки, сопровождающихся кровотечением. *Анналы хирургии*, 2011; 4: 55-8.
8. Нестерова И.В., Швыдченко И.Н., Роменская В.А., Капранова Н.П. Язвенная болезнь - иммунодефицит с инфекционным синдромом. *Аллергология и иммунология*, 2007; 8(1): 139-44.
9. Botianu A., Matei D., Tantau M., Acalovschi M. Mortality and need of surgical treatment in acute upper gastrointestinal bleeding: a one year study in a tertiary center with a 24 hours week endoscopy call: Has anything changed. *Chirurgia (Bucur)*, 2013; 108 (3): 312-8.
10. Forrest J.A., Fiulayson N.D., Shearmen D.J. Endoscopy in Gastrointestinal bleeding. *J. The Lanset*. 1974; 304: 394-7.
11. Holster I.L., Kuipers E.J. Management of akute non variceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives. *World J. Gastroenterol*. 2012; 18 (11): 1202-7.
12. Lanos A., Upper G. Bleeding-associated mortality: challenges to improving a resistant outcome. *Am. J. Gastroenterol*. 2010; 105: 90-2.
13. Sung J.J., Tsoi K.K., Ma T.K., Yung M.Y., Lau J.Y., Chiu P.W. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10428 cases. *Am. J. Gastroenterol*, 2011; 110: 138-44.

REFERENCES

1. Varyushina E.A. Pro-inflammatory cytokines in the regulation of inflammation and repair processes: Diss. St. Petersburg; 2012. (in Russian)
2. Varyushina E.A., Aleksandrov G.V., Sazonova T.A., Simbirtsev A.S. Study of the effect of topical application of recombinant human interleukin-1 β on the repair of ulcerative lesions of the gastric mucosa. *Isitokiny i vospaleniye*. 2012; 11 (1): 64-9. (in Russian)
3. Gadzhiev J.N., Sushkov S.V., Allahverdiev V.A., Klimova L.B., Gadzhiev N.J. Immune disorders in acute ulcerative gastroduodenal bleeding. *Khirurgiya im. N.I. Pirogova*. 2015; 6: 32-4. (in Russian)
4. Kubyshekin V.A., Petrov D.Yu., Smirnov A.V. Methods of endoscopic hemostasis in the treatment of ulcerative gastroduodenal bleeding. *Khirurgiya im. N.I. Pirogova*. 2013; 9: 67-72. (in Russian)
5. Korolev M.P. Gastroduodenal bleeding as a problem of urgent surgery. *Vestnik khirurgii*. 2011; 2: 52-4. (in Russian)
6. Shalimov A.A., Sayenko V.F. Digestive tract surgery. Kiev : *Zdorov'ya*; 1987. (in Russian)
7. Shapkin Yu.G., Chalyk Yu.V., Kalyuzhny A.I. The prospect of autoimmune tests for predicting the course and evaluating the effectiveness of the treatment of gastric ulcers and duodenal ulcers, accompanied by bleeding. *Annaly khirurgii*. 2011; 4: 55-8. (in Russian)
8. Nesterova I.V., Shvydchenko I.N., Romenskaya V.A., Kapranova N.P. Peptic ulcer - immunodeficiency with infectious syndrome. *Allergologiya i immunologiya*. 2007; 8 (1): 139-44. (in Russian)
9. Botianu A., Matei D., Tantau M., Acalovschi M. Mortality and need of surgical treatment in acute upper gastrointestinal bleeding: a one year study in a tertiary center with a 24 hours week endoscopy call: Has anything changed. *Chirurgia (Bucur)*, 2013; 108 (3): 312-8.
10. Forrest J.A., Fiulayson N.D., Shearmen D.J. Endoscopy in Gastrointestinal bleeding. *J. The Lanset*. 1974; 304: 394-7.
11. Holster I.L., Kuipers E.J. Management of akute non variceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives. *World J. Gastroenterol*. 2012; 18 (11): 1202-7.
12. Lanos A., Upper G. Bleeding-associated mortality: challenges to improving a resistant outcome. *Am. J. Gastroenterol*, 2010; 105: 90-2.
13. Sung J.J., Tsoi K.K., Ma T.K., Yung M.Y., Lau J.Y., Chiu P.W. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10428 cases. *Am. J. Gastroenterol*. 2011; 110: 138-44.

Поступила 03.08.19

Принята к печати 16.09.19