

УДК 616.346.2-002

## КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА И ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМИ ФОРМАМИ АППЕНДИЦИТА

В.А. ЗУРНАДЬЯНЦ, И.З. КИТИАШВИЛИ, С.В. ЧУКАРЕВ, С.А. МУХАМЕДЖАНОВА\*

Среди населения земного шара за прошедшее десятилетие отмечается повышение заболеваемости острым аппендицитом, особенно осложненными его формами [1, 3, 5]. На сегодняшний день местный и/или разлитой перитонит остается самым грозным осложнением острого аппендицита, что по современной статистике все еще наблюдается у 11–5% больных [7–8]. Трудность лечения больных с распространенными формами острого перитонита остается актуальной проблемой современной хирургии. Летальность, по данным большинства авторов, составляет от 20 до 40% [5, 10]. Смертность, в зависимости от причины, возраста больного, сопутствующей патологии, а также степени тяжести процесса не одинакова и при полиорганной недостаточности, в зависимости от обратимости процесса, по мнению некоторых авторов, достигает 100% [4, 15]. Являясь исходом прогрессирующих деструктивных заболеваний органов брюшной полости, это осложнение с большой частотой вызывает комплексное поражение со стороны всех органов и систем, одним из проявлений которого является иммунологическая недостаточность [2,4–6]. Возможные причины развития иммунных нарушений у больных с гнойно-хирургической патологией (ГХП) традиционно связывают с действием факторов хирургического стресса, изменением метаболизма, дефицитом питания, наличием у больного исходного иммунодефицита и т.д. [6,12–13]. Состояние иммунной системы при всех равных условиях может иметь решающее значение для течения заболевания и возникновения того или иного осложнения [6, 12, 16]. Исследования разных авторов свидетельствуют о выраженном нарушении иммунной системы организма у больных с острым желудочно-кишечным заболеванием – угнетением клеточного и гуморального иммунитета, нарушением основных классов иммуноглобулина, цитокинового баланса [12–13].

При инфекционно-воспалительных осложнениях иммуномодуляторы следует применять одновременно с этиотропной терапией: происходит как бы двойной удар по возбудителю, т.к. под воздействием антибиотика снижается жизнеспособность возбудителя, а иммуномодулятор стимулирует иммунный ответ и способствует более эффективной и полноценной элиминации микроба из организма [1, 5, 11]. В этой связи особое значение приобретает возможность использования нового поколения лечебных средств, обладающих свойствами терапевтических иммунокорректоров и направленных на восстановление самых глубоких дефектов в состоянии иммунной системы. По мнению ряда авторов [2–4, 6, 12,14], включение иммуномодулирующих препаратов в комплексную терапию многих заболеваний, протекающих на фоне вторичной иммунной недостаточности, оказывает положительное влияние на эффективность лечения. В связи с этим, задача разработки схем иммунокоррекции у оперированных больных с осложненным течением острого аппендицита представляется актуальной, поскольку широкое внедрение иммуномодуляторов нового поколения и гладкое течение послеоперационного периода является чрезвычайно важным для современной хирургии.

**Цель работы** – улучшение результатов лечения больных с осложненными формами острого аппендицита путем адекватной коррекции иммунной системы с помощью иммунофана.

**Материалы и методы.** Исследования произведены в условиях рандомизации у 38 больных с одинаковой хирургической патологией. Все пациенты находились в хирургических отделениях клиники НПМК «Экологическая медицина» (ныне НУЗ МСЧ) и ОДКБ с диагнозом острый флегмонозно-гангренозный аппендицит, и в экстренном порядке им выполнялась аппендэктомия. Возраст больных составил 14-47 лет. Длительность оперативных вмешательств колебалась от 40 мин до 1 ч 20 минут (в среднем 75±20). У 16 больных из 38 при поступлении в клинику выявлены различные сопутствующие

заболевания. У 10 пациентов имелась комбинация двух и более сопутствующих заболеваний. С учетом основного и сопутствующих заболеваний, характера выполненных большим вмешательств и методов анестезии степень операционно-анестезиологического риска была квалифицирована по классификации ASA как V. Подготовка к оперативному вмешательству велась по общепринятой схеме. В зависимости от варианта обезболивания все разделены на II группы: I группа – 17 лиц, у которых в комплексе патогенетической терапии не применялась иммунокорригирующая терапия, и II группа – 21 пациент, которым проводилась иммунокоррекция иммунофаном.

Хирургические вмешательства выполнялись под общим обезболиванием. Технически аппендэктомия у всех пациентов выполнялась однотипно. Гуморальный фактор иммунитета оценивали по содержанию иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови и относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов (CD19+) в сыворотке крови, активированных лимфоцитах. Концентрацию IgG, IgM и IgA подсчитывали методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини с использованием моноспецифических сывороток. Фагоцитарную активность нейтрофилов крови определяли с использованием убитой взвеси *Staphil. aureus* (3) после инкубации при температуре 37,1°C в течение 30 минут, 1 часа и 2 часов. При пересчете определяли интегральный фагоцитарный индекс (ИФИ). Уровни содержания цитокинов в сыворотке крови: ИЛ-2, ИЛ-6 и TNF-α определяли в динамике методом иммуноферментного анализа. Определение уровней цитокинов проводилось на этапах: I – исходный фон, II – через 1 сутки после операции; III – на 5 сутки после операции. Кроме лабораторных исследований, велась комплексная оценка клинических и анамнестических параметров, таких, как возраст, пол, характер сопутствующей патологии, длительность заболеваний, длительность оперативного вмешательства, наличие воспалительных осложнений в послеоперационном периоде, продолжительность койко-дня. В послеоперационном периоде оценивались также абдоминальная симптоматика, температурная реакция, степень заживления раны, гемодинамические показатели, данные метаболизма. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Excel 7.0.

**Результаты.** Исходный уровень интегрального фагоцитарного индекса (ИФИ) и уровень ИФИ после операции были достоверно ниже в I группе по сравнению с группой II ( $p<0,05$ ), что можно рассматривать как один из признаков иммунологической недостаточности у хирургических больных в послеоперационном периоде. Динамика ИФИ в группе I характеризовалась тенденцией к снижению этого показателя через 1 сутки с последующим повышением через 5 суток только в группе пациентов I группы. В отличие от этого во II группе шло достоверное повышение уровня ИФИ через 1 сутки и на 5 сутки после операции ( $p<0,05$ ). Наиболее отчетливо различия уровней ИФИ на 5-ые сутки отмечены у больных между группами I и II. В группе I уровень ИФИ через 5 суток не отличается от исходного, а во II группе он был достоверно выше исходного ( $p<0,05$ ).

Изменение уровня интегрального фагоцитарного индекса (ИФИ) в послеоперационной динамике находилось в зависимости от применения иммунокорректора. У больных, получивших иммунофан, наблюдается достоверное повышение уровня ИФИ, что может свидетельствовать о стимулирующем действии иммунофана на фагоцитарную активность лейкоцитов крови. Наряду с изменением клеточного звена, у исследуемых больных после оперативного вмешательства отмечались изменения показателей со стороны гуморального звена иммунной системы. У больных с сопутствующей патологией исходный уровень содержания в сыворотке крови IgA и IgG был снижен. В группе больных, не получавших иммунофан, они были снижены по отношению к группе II (табл.1). После операции и через 1 сутки показатели этих иммуноглобулинов постепенно снижались и к 5 суткам IgG оставались сниженным по отношению к исходным величинам в I группе. Показатели IgA к 5 суткам в этой группе стали выше исходных, что свидетельствует о более напряженном состоянии иммуноглобулина А у хирургических больных в этой группе. Во II группе исходные показатели IgA имели выраженную тенденцию к постепенному повышению через 1 сутки после операции и на 5 сутки оставались достоверно выше исходных. Показатели IgG во II группе также имели отчетливую тенденцию к повышению в конце операции, нарастали они и на 1

\* Негосударственное учреждение здравоохранения МСЧ, областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой (г. Астрахань), Астраханская медицинская академия

сутки после операции, а к 5 суткам оставались выше исходных величин. Достоверной разницы в показателе у больных во II группе не отмечено. Абсолютные величины IgA и IgG на 5 сутки были выше во II группе, чем в I группе.

Таблица 1

Показатели динамики ИФИ и иммуноглобулинов (M± m)

| Уровни показателей | Период исследования | Группы больных |             |
|--------------------|---------------------|----------------|-------------|
|                    |                     | I<br>n=17      | II<br>n=21  |
| ИФИ                | До операции         | 2,25±0,02      | 2,20±0,08   |
|                    | После операции      | 2,26±0,02      | 2,36±0,08   |
|                    | Через сутки         | 2,12±0,03      | 2,84±0,05*  |
|                    | На 5 сутки          | 2,13±0,04      | 2,54±0,05*  |
| IgA                | До операции         | 2,02±0,06      | 1,62±0,04   |
|                    | После операции      | 1,60±0,08*     | 1,23±0,15*  |
|                    | Через сутки         | 1,40±0,10*     | 2,42±0,06*  |
|                    | На 5 сутки          | 1,81±0,03      | 2,12±0,07*  |
| IgM                | До операции         | 1,90±0,05      | 1,52±0,06   |
|                    | После операции      | 2,09±0,14      | 1,83±0,15*  |
|                    | Через сутки         | 1,52±0,02      | 2,20±0,06*  |
|                    | На 5 сутки          | 1,59±0,06*     | 1,61±0,04   |
| IgG                | До операции         | 17,50±0,30     | 12,62±0,52  |
|                    | После операции      | 18,93±0,33     | 14,23±0,41* |
|                    | Через сутки         | 16,31±0,03     | 16,46±0,47* |
|                    | На 5 сутки          | 13,20±0,34*    | 15,27±0,26* |

\*p<0,05 по сравнению с исходным уровнем

В отношении IgM в I группе отмечена явная тенденция к снижению к 5 суткам. Во II группе пациентов отмечено нарастание IgM сразу же после операции и на 1 сутки после операции. К 5 суткам IgM практически восстановился к исходному уровню. Таким образом, отмечена определенная разница в динамике иммуноглобулинов в зависимости от иммунокорректора. В I группе отмечено угнетение показателей иммуноглобулинов A, G и M в динамике к 5 суткам, а во II группе имело место повышение IgA, IgG и IgM в ближайшем послеоперационном периоде с нормализацией показателей к 5 суткам. В I группе была выявлена сильная коррелятивная связь исходных уровней всех трех классов иммуноглобулинов с исходными уровнями содержания в крови цитокина – IL-6, имеющего отношение к регуляции гуморального иммунного ответа. Эти коррелятивные связи сохранялись в послеоперационной динамике иммунологических показателей. Влияние иммунокорректора на уровень цитокинов оценивали путем сравнения изменения цитокинов в группе больных с применением иммунофана и без него. У всех исходные уровни цитокинов IL-6 и TNFα были достоверно выше нормальных величин. Это может говорить о преобладании у больных с острым аппендицитом повышенного уровня провоспалительных цитокинов IL-6 и TNFα. Во II группе отмечено снижение концентрации провоспалительных цитокинов IL-6 и TNFα.

Таблица 2

Динамика уровней цитокинов сыворотки крови (M± m)

| Уровни цитокинов | Период исследования | Группы больных |             |
|------------------|---------------------|----------------|-------------|
|                  |                     | I<br>n=17      | II<br>n=21  |
| IL-2             | До операции         | 1,29±0,19      | 1,89±0,16   |
|                  | через сутки         | 8,41 ±0,27     | 3,19±0,33** |
|                  | на 5 сутки          | 3,78 ±0,21     | 2,09±0,22   |
| IL-6             | До операции         | 3,37 ±0,11     | 3,09±0,10   |
|                  | через сутки         | 7,28 ±0,18*    | 3,14±0,33** |
|                  | на 5 сутки          | 5,19 ±0,15*    | 2,04±0,31   |
| TNF              | До операции         | 3,96 ±0,02     | 3,34±0,03** |
|                  | через сутки         | 8,89±0,27*     | 4,84±0,23** |
|                  | на 5 сутки          | 6,92±0,24*     | -(**)       |

\* достоверность различия показателей с исходным данным (p<0,05)

\*\* достоверность различия показателей между группами (p<0,01)

Резкое повышение уровней провоспалительных цитокинов сразу после операции может рассматриваться как реакция на операционную травму [9]. Исследования показали, что в послеоперационном периоде (через сутки) уровень IL-2 и IL-6: во II группе были достоверно ниже, чем в I группе (p<0,05). Между

группами I и II выявлены достоверные различия послеоперационных уровней всех трех цитокинов (p<0,05). Через сутки у всех больных, получивших иммунофан, уровни цитокинов достоверно снизились, в большинстве случаев ниже исходного повышенного уровня. Цитокин TNFα через 5 сутки вообще не удалось выявить в сыворотках больных группы II. В отличие от этого, у больных, не получивших иммунофан, уровни цитокинов сохранялись на повышенном уровне. Послеоперационная динамика уровней цитокинов отчетливо различается в зависимости от иммунофана. Такие различия во II группе могут быть обусловлены разнонаправленным характером защиты иммунной системы иммунофана. Нами проведена сравнительная оценка количества послеоперационных осложнений у исследуемых больных. Следует отметить, что количество осложнений в ближайшем послеоперационном периоде превалировало у пациентов в I группе (табл. 3).

Таблица 3

Частота осложнений (n=38)

| Группы больных   | Без осложнений |    | С осложнениями |    |
|------------------|----------------|----|----------------|----|
|                  | n              | %  | n              | %  |
| I группа (n=17)  | 17             | 53 | 15             | 47 |
| II группа (n=21) | 25             | 89 | 3              | 11 |

Число осложнений в I группе было практически одинаковым: 15 из 32, что составляет 47%. Во II группе больных количество осложнений было в 3 наблюдениях и составило 11%. У большинства больных в II группе отмечено гладкое течение послеоперационного периода, быстрая нормализация общего состояния, хорошая заживляемость послеоперационной раны. В табл. 4 приведены характер и частота осложнений. Следует отметить, что в I группе стойкое сохранение субфебрилитета наблюдалось на фоне сохранения повышенных уровней цитокинов IL-6 и TNFα, которые вместе с IL-1 играют роль эндогенных пирогенов. Во II группе нормализация температуры протекала на фоне выраженного снижения уровней содержания в сыворотке крови цитокинов IL-6 и TNFα. Это является подтверждением противовоспалительного эффекта иммунофана.

Таблица 4

Характер осложнений

| Вид осложнения             | I группа (n=17) | II группа (n=21) |
|----------------------------|-----------------|------------------|
| Нагноение раны             | 5               | -                |
| Инфильтрат брюшной полости | 3               | -                |
| Парез кишечника            | 3               | 2                |
| Субфебрилитет              | 7               | -                |
| Трахеобронхит              | 4               | -                |
| Летальность                | -               | -                |
| Итого                      | 22*             | 2                |

Примечание: у некоторых больных было 2–3 осложнения

Выраженность температурной реакции после операции в определенной степени отличалась в зависимости от иммунокоррекции. Продолжительность температурной реакции у хирургических больных в I группе достоверно отличалась от соответствующих показателей во II группе на этапе после операции (p<0,05), так и на 3 и 5 сутки после операции (p<0,05), у больных во II группе температура нормализовалась к 3 суткам, а в I группе на 3–5 сутки все еще сохранялся субфебрилитет.

Таблица 5

Средние значения температуры

| Период исследования | Группы больных |             |
|---------------------|----------------|-------------|
|                     | I<br>n=17      | II<br>n=21  |
| до операции         | 37,4±0,05      | 37,5±0,05   |
| через сутки         | 37,6±0,07*     | 37,0±0,06*  |
| на 3 сутки          | 37,9±0,09*     | 36,8±0,09** |
| на 5 сутки          | 37,0±0,08*     | 36,7±0,03** |

\*p<0,05 по сравнению с исходным фоном, \*\*p<0,05 по сравнению с группами I и II

У 8 пациентов в I группе лихорадочное состояние продолжалось в течение 3–6 дней после операции, что было связано с инфицированием операционной раны. В I группе сохранение субфебрилитета наблюдалось на фоне сохранения повышенных уровней цитокинов IL-6 и TNF $\alpha$  ( $p<0,05$ ), которые вместе с IL-1 играют роль эндогенных пирогенов. В I группе нормализация температуры шла на фоне выраженного снижения уровней содержания в сыворотке крови цитокинов IL-6 и TNF $\alpha$  ( $p<0,05$ ). Это может служить признаком противовоспалительного действия иммунофана. У больных II группы динамика основных показателей иммунной системы характеризовалась улучшением клинической картины и гладким течением ближайшего послеоперационного периода и сокращением койко-дня.

**Выводы.** Дисбаланс иммунной системы, затрагивающий все основные звенья иммунитета: клеточный, гуморальный, фагоцитоз и цитокиновую сеть – сопровождается осложненными формами аппендицита. Отмечена закономерная динамика показателей иммунного статуса у больных в зависимости от использования иммуностимулятора. Применение иммунофана нормализует компоненты гуморального иммунитета: идет достоверное повышение уровня интегрального фагоцитарного индекса, стимулируя фагоцитарную активность лейкоцитов крови. Иммунофан повышает уровень IgA и IgG на этапах послеоперационного периода. Уровень цитокинов IL-2, IL-6 и TNF в II группе был достоверно ниже, чем в I группе, что свидетельствует об отсутствии иммунофана провоспалительной направленности. Использование иммунофана ведет к снижению частоты послеоперационных осложнений. Частота осложнений у больных была 47% в I группе ( ), а во II группе – 11%.

#### Литература

1. Белобородов В.Б., Ветвицкая И.М. // Инфекции и антимикробная терапия.– 2001.– Т. 3, №1.– С. 14–17.
2. Булава Г. и др. // Хир. им. Н.И.Пирогова.– 2002.– №7.– С. 4–11.
3. Брискин Б.С. и др. Иммунные нарушения и иммунокоррекция при интраабдоминальной инфекции // Хир.– Т. 6, № 2.– 2004.
4. Винницкий Л.И. и др. // Анестезиол. и реаниматол.– 2000.– №5.– С.46–49.
5. Гостищев В.К. и др. Перитонит.– М., 2002.
6. Гришина Т.И. // Андрол. и генит. хир.– 2000.– № 4.– С.10.
7. Исаев Г.Б. Хирургия.– 2002.– № 6.– С. 27–29.
8. Кригер А.Г. и др. // Хир.– 2001.– № 8.– С.8–12.
9. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция: руководство для врачей.– 1990.
10. Лелянов А.Д. и др. // Мат-лы Всерос. конф. «Актуальные вопросы современной хирургии».– Астрахань, 2006.– С.205–206
11. Малиновский Н.Н. и др. // Хир.– 1997.– № 1.– С. 4–8.
12. Минаев С.В. // Цитокины и воспаление.– 2004.– Т.3, №2.– С.41–45.
13. Останин А.А. и др. // Цитокины и воспаление.– 2004.– Т. 1, №1.– С.38–44
14. Пинегин П.В. и др. // Анестезиол. и реаниматол.– 1999.– № 3.– С.61–67.
15. Зимин Ю.И. / В кн. Синдромы критических состояний / Под ред. Рябова.– М.: Медицина, 1994.– С.325–342.
16. Фрейдлин И.С., Толоян А.А. Клетки иммунной системы.– СПб: Наука.– 2000.– С.54.

#### THE CORRECTION OF DEFICIT OF HUMORAL IMMUNITY AND CYTOKINES IN PATIENTS WITH COMPLICATED FORMS OF APPENDICITIS

V.A. ZURNAD'YANTS, I.Z. KITIASHVILI, S.V. TCHUKAREV, S.A. MUKHAMEDZHANOVA

#### Summary

The postoperative dynamics of blood immunoglobulin depends on the use of immunocorrector. The immunophane increases the level immunoglobulins IgA, Ig C in stage of postoperative period. It is established that the level of cytokines IL-2, IL-6, TNF in 2 group is low in comparison of 1 group, it due to absence of immunophane with antiphlogistic process.

**Key words:** immunocorrector, blood immunoglobulin

УДК 616.33-0202.44

#### МЕТОД ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОБОДНЫХ ЯЗВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ КЛИПС

П.Г.БРОНШТЕЙН, С.В. МОГИЛЬНИКОВ, О.В.СЕМЕНЧЕВА, М.А.ШЛЯХОВА\*

В изучении этиологии и патогенеза, разработке новых методов лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки достигнуты несомненные успехи. Вследствие этого за рубежом и в нашей стране плановая хирургия дуоденальных язв уступает место консервативной терапии с использованием высокоэффективных антисекреторных и гастропротективных препаратов, а при развитии такого осложнения, как перфорация лапароскопическое ушивание с последующим курсом консервативной терапии, стало операцией выбора [3–5]. Число оперированных в связи с перфорацией остается на высоком уровне или имеет тенденцию к увеличению [2, 6]. Однако при кажущейся простоте этого вмешательства хирург сталкивается с рядом проблем связанных прежде всего с техникой ушивания перфоративного отверстия [8–9]. В ряде сообщений о выполнении лапароскопического ушивания перфоративной язвы есть данные о встречающихся несостоятельности наложенных швов [1]. Одним из приоритетных направлений является совершенствование техники оперативной эндоскопии [7].

**Цель исследования** – разработка, экспериментальная и клиническая апробация технически простой, универсальной методики лапароскопического ушивания перфорации гастродуоденальной язвы пружинистыми клипсами.

**Материалы и методы.** Пружинистая клипса использованная для ушивания перфоративного отверстия состоит из двух перекрещенных «S» образных рычагов, лежащих в одной плоскости, плечи которых с одной стороны переходят одно в другое через виток пружины, а с другой сходятся свободными заостренными концами. Устройство работает следующим образом: клипса помещается в стандартный клипсоаппликатор и вводится в брюшную полость, при нажатии браншами клипсоаппликатора на плечи противоположных рычагов клипса приходит в промежуточное положение, когда длинные плечи рычагов устанавливаются в одну линию, при этом достигается максимальное раскрытие свободных концов рычагов клипсы, значение которого прямо пропорционально суммарной длине рычагов. В таком положении клипса подводится к перфоративному отверстию. Заостренные концы рычагов вкалываются в стенку полого органа отступая от края перфорации по 5–10 мм с каждой стороны. После прекращения сжатия клипсы под воздействием пружины свободные концы рычагов стремятся вернуться в исходное положение при этом края перфоративного отверстия надежно сопоставляются. В зависимости от формы и диаметра перфорации устанавливается одна или несколько клипс. От прорезывания воспалительно измененных тканей в области перфоративного отверстия предохраняет заданная ограниченная жесткость пружины. Клипса изготовлена из биологически инертной пружинистой проволоки  $d=0,5$  мм (рис.1).



Рис.1. Пружинистая клипса для ушивания перфорации полого органа

Первоначально апробация клипсы для ушивания перфорации полого органа была проведена в эксперименте на 50 беспородных кроликах обоего пола весом от 2 до 4 кг. Условия эксперимента

\* Тульская государственная академия медицинской помощи им. Д.Я.Ваныкина (300012 г. Тула ул. Первомайская 13).  
ТулГУ, кафедра хирургических болезней №1