

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.36 – 008.5:615.035.4

А. Е. Алибеков<sup>1</sup>, Е. А. Толеубаев<sup>2</sup>, Д. К. Калиева<sup>1</sup>, Л. Л. Ахмалдинова<sup>1</sup>, А. М. Балыкбаева<sup>1</sup>, М. И. Кусаинов<sup>1</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНДУКТОРОВ ИНТЕРФЕРОНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

<sup>1</sup>Карагандинский государственный медицинский университет (Караганда, Казахстан),

<sup>2</sup>Областная клиническая больница г. Караганды (Караганда, Казахстан)

В представленной статье описаны результаты обследования 78 больных с механической желтухой доброкачественного генеза с применением индукторов интерферона для профилактики послеоперационных осложнений. Данные, полученные при применении циклоферона, показали улучшение состояния и уменьшение риска послеоперационных осложнений, а также снижение уровня эндогенной интоксикации. Применение циклоферона в лечении пациентов с механической желтухой с декомпрессией желчных путей кардинально сократит время подготовки к операции, ускорит восстановление иммунной системы, способствует уменьшению и сокращению продолжительности госпитализации, а так же снижает вероятность послеоперационных осложнений и смертности у больных.

*Ключевые слова:* иммунотерапия, интерферон, механическая желтуха, эндоскопическая хирургия, осложнения

Одним из факторов, влияющих на риск развития послеоперационных осложнений, является состояние иммунного статуса пациента. Он складывается из исходного состояния иммунной реактивности, изменений, которые повлекли за собой основное заболевание, а также воздействие хирургического вмешательства, наркоза, действия лекарственных веществ. У пациентов с механической желтухой наблюдаются существенные нарушения иммунного статуса по типу вторичного иммунодефицита. Основными патогенетическими звеньями иммунной дисфункции являются нарушение баланса выработки цитокинов, подавление фагоцитоза, дисбаланс в клеточной и гуморальной системе иммунитета [1, 4, 5]. Между тем, развивающаяся вторичная иммунная недостаточность оказывает существенное влияние на течение послеоперационного периода, риск гнойно-септических осложнений, сроки госпитализации [2, 5].

**Цель работы** – оценка эффективности применения циклоферона, как средства повышения эффективности базисной терапии и профилактики послеоперационных осложнений у больных с механической желтухой.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 78 больных с механической желтухой в возрасте от 18 до 80 лет: 60 (76,9%) женщин и 18 (23,1%) мужчин. Причиной механической желтухи у 85,5% больных был холедохолитиаз, у 2,7% – стеноз БДС, у 0,78% – эхинококкоз, у 10,1% – стриктура общего желчного протока. Все больные были разделены случайным образом (простая ран-

домизация) на контрольную (базовая терапия, 33 человека) и основную группу (иммунокорректирующая базовая терапия, 45 человек), сравнимые по возрасту, распределению полов. Оперативное лечение заключалось в: холецистэктомии в сочетании с холедохолитотомией (89,2% случаев), холецистэктомия, холедохолитотомия и установка наружного дренажа в общий желчный проток (7,7% случаев), холецистэктомия, холедохолитотомия, холедоходуоденоанастомозом (15,4%), холецистэктомия, холедохолитотомия с двумя внутренними дренажами (7,7%).

Все пациенты получили базовую терапию, которая включала в себя инфузионную, антибактериальную терапию и дезинтоксикацию. Биохимическое исследование проводили на 1, 3, 6, 10, 14 сут госпитализации. Иммунологическое обследование (иммунофенотипирование лимфоцитов стрептовидин-битоиновым методом, в модификации К. А. Лебедева, фагоцитоз в тесте с пекарскими дрожжами) проводили до и после операции, на 1 (до операции) и 10 (после операции) сут.

Больным основной группы для иммунокоррекции с целью эффективной предоперационной подготовки и профилактики послеоперационных осложнений проводилось лечение индуктором интерферона циклофероном (ООО «Полисан»). Вводили циклоферон в/м или в/в по 12% 2 мл 1 раз в сутки в течение, до и после операции на 1, 3, 5, 7, 9 сут. Побочных эффектов на введение циклоферона зафиксировано не было. Работа проводилась на основе информированного согласия боль-

Таблица 1 – Динамика снижения билирубина у пациентов с механической желтухой

Период	Контрольная группа (M±m)		Основная группа (M±m)	
	общий билирубин (мкмоль/л)	прямой билирубин (мкмоль/л)	общий билирубин (мкмоль/л)	прямой билирубин (мкмоль/л)
1 сутки	176,8±10,1	145±10,9	168,5±6,3	148,8±8,4
3 сутки	124,3±8,3	81,6±7,1	65,8±6,5**	54,4±4,1
6 сутки	56,1±5,4	23,2±5,6	36,4±3,2 *	10,4±3,2
10 сутки	16,1±2,3	8,2±1,3	13,2±1,5	4,5±1,0*
14 сутки	18,2±2,7	3,3±0,9	13,4±1,9	2,4±0,3

\*p<0,05; \*\*p<0,01 – значимость различий между основной и контрольной группой

ного. Результаты лечения определены в динамике с помощью общих клинических показателей, параметров иммунограммы и содержания билирубина в сыворотке. Достоверность различий между группами по количественному признаку оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение групп по качественному бинарному признаку оценивали с помощью таблиц сопряженности  $\chi^2$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Профилактика послеоперационных осложнений и снижение летальности при механической желтухе остается актуальной проблемой неотложной абдоминальной хирургии. Применение иммуномодулирующей терапии как средства повышения общей резистентности, профилактики гнойно-септических осложнений имеет определенные перспективы [3]. Циклоферон является низкомолекулярным индуктором интерферона. Препарат имеет широкий спектр биологической активности. Наиболее значимыми факторами при использовании циклоферона в качестве профилактического препарата в хирургической практике являют-

ся: иммуномодулирующий эффект, который заключается во влиянии как на клеточный, так и на гуморальный иммунитет, стимуляции стволовых клеток костного мозга, активации макрофагов и влиянии на процессы миграции и фагоцитоза, нормализации уровня цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров; и противовоспалительный эффект, который реализуется через торможение выработки противовоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО [1, 4, 6].

Описанные факторы наряду с хорошей переносимостью и низкой токсичностью сделали циклоферон препаратом выбора иммунотропной терапии в представленном исследовании. Проанализированы результаты общеклинического и иммунологического обследования пациентов (табл. 1, 2, 3).

Динамика содержания билирубина показывает, что после декомпрессии билиарного тракта высокий уровень общего и прямого билирубина неожиданно падает, однако в группе с циклофероном отмечено более резкое снижение уровня билирубина. На 3 сут уровень

Таблица 2 – Динамика нормализации печеночных ферментов у пациентов с механической желтухой

Период	Контрольная группа (M±m)		Основная группа (M±m)	
	АлАт (мккат/л)	АсАт (мккат/л)	АлАт (мккат/л)	АсАт (мккат/л)
1 сутки	2,32±0,31	1,74±0,3	2,48±0,29	1,84±0,14
3сутки	1,84±0,3	1,32±0,12	1,06±0,21*	0,84±0,09**
6 сутки	1,38±0,21	0,91±0,14	0,77±0,09*	0,51±0,08*
10 сутки	0,85±0,08	0,64±0,18	0,43±0,09**	0,31±0,09
14 сутки	0,48±0,1	0,34±0,02	0,45±0,12	0,27±0,09

\*p<0,05; \*\*p<0,01 – значимость различий между основной и контрольной группой

Таблица 3 – Результаты иммунологического обследования у пациентов с механической желтухой до и после операции

Показатель	Контрольная группа (M±m)		Основная группа (M±m)	
	до операции	после операции	до операции	после операции
CD3-лимфоциты (%)	37,6±1,87	38,9±3,65	37,6±2,3	42,0±2,65*
CD3-лимфоциты (10 <sup>9</sup> /л)	0,48±0,05	0,58±0,10	0,48±0,06	0,68±0,14*
CD20-лимфоциты (%)	12,8±1,8	13,0±1,14	12,8±1,00	14,1±1,55*
CD20-лимфоциты (10 <sup>9</sup> /л)	0,18±0,04	0,28±0,1*	0,18±0,04	0,34±0,16**
CD4-лимфоциты (%)	36,4±2,70	40,0±2,80*	36,4±2,90	43,1±2,79**
CD4-лимфоциты (10 <sup>9</sup> /л)	0,48±0,06	0,50±0,1*	0,48±0,06	0,54±0,15**
CD8-лимфоциты (%)	9,6±2,85	10,5±1,59	9,6±2,90	12,0±3,2*
CD8-лимфоциты (10 <sup>9</sup> /л)	0,08±0,06	0,1±0,05**	0,08±0,06	0,18±0,10
CD56-лимфоциты (%)	27,38±1,95	23,22±2,4	22,38±1,05	30,80±1,92
CD56-лимфоциты (10 <sup>9</sup> /л)	0,69±0,06	0,76±0,22*	0,69±0,06*	0,82±0,5**
Фагоцитоз нейтрофилов (%)	28,07±1,32	30,80±2,29	28,07±1,40	33,4±2,13*

\*p<0,05; \*\*p<0,01 – значимость различий до и после оперативного вмешательства; #p<0,05 – значимость различий между основной и контрольной группой

прямого билирубина контрольной группы составлял 150,0%, общего билирубина – 190,0% от значений основной группы (p<0,01). На 6 сут в группах достоверно отличался только уровень общего, а на 10 сут только уровень прямого билирубина. Можно отметить, что к 10 сут послеоперационного периода в основной группе наблюдалась нормализация уровня всех фракций билирубина, тогда как в средних значениях контрольной группы еще зафиксировано незначительное превышение уровня прямого билирубина. К 14 сут отмечена нормализация показателей в обеих группах. При биохимическом исследовании пациентов обеих групп выяснилось, что аналогично показателям билирубина уровень печеночных ферментов в основной группе также снижался более динамично (табл. 3).

Анализ данных показал, что в случае с аланинаминотрансферазой позитивное влия-

ние иммуномодулирующей терапии на фоне стандартного консервативного лечения сохраняется до 10 сут послеоперационного периода включительно. Значимые различия снижения уровня аспартатаминотрансферазы между группами сохраняются первые 6 сут. К 14 сут госпитализации уровень печеночных аминотрансфераз не имеет межгрупповых различий. У пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза, к базовой терапии которых была подключена иммунокоррекция, наблюдается ранняя нормализация биохимических показателей, уменьшение проявления эндогенной интоксикации.

Анализируя результаты иммунологического исследования, можно сделать вывод о заметном подавлении клеточного звена иммунного ответа у больных с механической желтухой, которое выражается в снижении как относительного, так и абсолютного числа Т-

Таблица 4 – Клиническая эффективность лечения пациентов с механической желтухой

Показатель	Контрольная группа	Основная группа
Длительность лечения (сут)	5,89±0,3	5,3±0,2
Послеоперационный период (сут)	9,7±0,3	7,8±0,2
Общее время госпитализации (сут)	16,73±0,4	13,1±0,3
Послеоперационные осложнения (%)	21,8±1,3	13,8±1,2*
Послеоперационная смертность (%)	6,06±0,2	2,7±0,3*

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  – значимость различий между основной и контрольной группой

лимфоцитов (CD3), цитотоксических лимфоцитов (CD8), низких значениях фагоцитоза, нейтрофилов. На 10 сут исследования после разрешения холестаза и проведенной терапии иммунологические показатели улучшаются, но не нормализуются. В основной группе положительная динамика иммунологических показателей после проведенного лечения оказывается достоверной. Однако значимые различия в показателях иммунного ответа между исследуемыми группами после 10-дневного курса лечения достигнуты только в относительном содержании натуральных киллеров (CD56).

При анализе клинической эффективности применения интерферона, циклоферона на фоне базовой терапии, по сравнению с исключительно базовой терапией механической желтухи, выявлена тенденция к уменьшению общего времени госпитализации за счет сокращения послеоперационного периода у пациентов основной группы, однако значимости эти различия не достигли. В результате применения циклоферона получено значимое снижение уровня послеоперационных осложнений и уровня смертности. В основной группе наблюдались послеоперационные осложнения у 4 пациентов (из них у 1 с сопутствующим сахарным диабетом закончилось летально), в контрольной группе послеоперационные осложнения возникли у 7 больных: у 4 – послеоперационная пневмония, в 3 случаях – нагноение раны (из этого числа в 2 случаях зафиксирован летальный исход) у пациентов с сопутствующими заболеваниями и исходным тяжелым состоянием.

### ВЫВОДЫ

1. Использование циклоферона в терапии механической желтухи способствует нормализации функций печени и более раннему снятию интоксикации.

2. Включение циклоферона в терапию механической желтухи улучшает прогноз и снижает риск послеоперационных осложнений.

### ЛИТЕРАТУРА

1 Дябкин Е. В. Состояние иммунной системы при патологии печени /Е. В. Дябкин, С. С. Дунаевская, Ю. С. Винник //Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, №1. – С. 112-116.

2 Ильченко А. А. Билиарная патология. Ключевые аспекты проблемы //Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2011. – Т. 2, №2. – С. 68-74.

3 Пьянкова О. Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных с синдромом механической желтухи доброкачественного генеза /О. Б. Пьянкова, Ю. Б. Бусырев, Т. И. Капрунина //Мед. альманах. – 2009. – №2. – С. 173-176.

4 Ступин В. А. Изменения и коррекция показателей иммунной системы при механической желтухе доброкачественного генеза /В. А. Ступин, В. В. Лаптев, Н. Е. Гивировская //Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т. 13, №2. – С. 69-75.

5 Ступин В. А. Клиническая эффективность применения индукторов интерферона у хирургических больных хирургия /В. А. Ступин, Н. Е. Гивировская, Н. В. Жидких //Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2010. – №6. – С. 52-56.

6 Шабунин А. В. Декомпрессия желчевыводящих путей и иммунокоррекция при хирургическом лечении механической желтухи неопухолевого генеза /А. В. Шабунин, В. И. Тарабрин, И. Ю. Малышев //Хирургия. – 1998. – №11. – С. 45-51.

7 Шмаков Т. В. Клинико-иммунологическая эффективность циклоферона при нарушениях функции печени у ликвидаторов баллистических ракет /Т. В. Шмаков, О. В. Пузаткина, Е. Е. Шипова //Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова. – 2006. – №4. – С. 55-60.

### REFERENCES

1 Dyabkin E. V. Sostojanie immunnoj sistemy pri patologii pečeni /E. V. Djabkin, S. S. Dunaevskaja, Ju. S. Vinnik //Novosti hirurgii. – 2011. – V. 19, №1. – P. 112-116.

2 Il'chenko A. A. Biliarnaja patologija. Kljuचेveye aspekty problemy //Jeksperim. i klinich. gastrojenterologija. – 2011. – V. 2, №2. – P. 68-74.

3 P'jankova O. B. Kliniko-jepidemiologicheskaja harakteristika bol'nyh s sindromom mehanicheskoy zheltuhi dobrokachestvennogo geneza /O. B. P'jankova, Ju. B. Busyrev, T. I. Kaprunina //Med. al'manah. – 2009. – №2. – P. 173-176.

4 Stupin V. A. Izmenenija i korrekcija pokazatelej immunoj sistemy pri mehanicheskoy zheltuhe dobrokachestvennogo geneza /V. A. Stupin, V. V. Laptev, N. E. Givirovskaja //Annaly hirurgicheskoy gepatologii. – 2008. – V. 13, №2. – P. 69-75.

5 Stupin V. A. Klinicheskaja jeffektivnost' primenenja induktorov interferona u

hirurgicheskix bol'nyh hirurgija /V. A. Stupin, N. E. Givirovskaja, N. V. Zhidkih //Zhurnal im. N. I. Pirogova. – 2010. – №6. –P. 52-56.

6 Shabunin A. V. Dekompressija zhelchevyvodjashhih putej i immunokorrekcija pri hirurgicheskom lechenii mehanicheskoy zheltuhi neopuholevogo geneza /A. V. Shabunin, V. I. Tarabrin, I. Ju. Malyshev //Hirurgija. – 1998. – №11. – P. 45-51.

7 Shmakov T. V. Kliniko-immunologicheskaja jeffektivnost' cikloferona pri narushenijah funkcii pečeni u likvidatorov ballisticheskix raket /T. V. Shmakov, O. V. Puzatkina, E. E. Shipova //Vestnik SpbGMA im. I. I. Mechnikova. – 2006. – №4. – P. 55-60.

Поступила 30.05.2017

*A. Ye. Alibekov<sup>1</sup>, Ye. A. Toleubayev<sup>2</sup>, D. K. Kaliyeva<sup>1</sup>, L. L. Akhmaltdinova<sup>1</sup>, A. M. Balykbayeva<sup>1</sup>, M. I. Kusainov<sup>1</sup>*  
*USE OF INTERFERON INDUCERS FOR THE PREVENTION OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE*

*Karaganda state medical university (Karaganda, Kazakhstan),  
Regional clinical hospital of Karaganda (Karaganda, Kazakhstan)*

The study presents the results of using of cycloferon for the prevention of postoperative complications in 78 patients with obstructive jaundice with benign origin. There is evidence that the inclusion cycloferon therapy in obstructive jaundice improves prognosis and reduces the risk of postoperative complications, and helps to reduce the level of endogenous intoxication. The use of cycloferon by a patient with mechanical jaundice with decompression of the biliary tract will drastically reduce the time of preparation for surgery, restore the immune system, reduce and shorten the duration of hospitalization, and also reduce the impact of postoperative disease and mortality in patients.

*Key words:* immunotherapy, interferon, mechanical jaundice, endoscopic surgery, complication

*A. E. Алибеков<sup>1</sup>, E. A. Төлеубаев<sup>2</sup>, Д. К. Қалиева<sup>1</sup>, Л. Л. Ахмалтдинова<sup>1</sup>, А. М. Балықбаева<sup>1</sup>, М. И. Құсайынов<sup>1</sup>*  
*МЕХАНИКАЛЫҚ САРЫ АУРУМЕН НАУҚАСТАРДЫҢ ОПЕРАЦИЯДАН КЕЙІНГІ АСҚЫНУЛАРЫНЫҢ ПРОФИЛАКТИКАСЫ ҮШІН ИНТЕРФЕРОН ИНДУКТОРЛАРЫН ҚОЛДАНУ*

*<sup>1</sup>Қарағанды мемлекеттік медицина университеті (Қарағанды, Қазақстан),*

*<sup>2</sup>Облыстық клиникалық аурухана (Қарағанды қаласы)*

Ұсынылған мақалада механикалық сары ауру генезі сырқатына шалдыққан 78 науқасқа операциядан кейінгі асқынулардың профилактикасы үшін интерферон индукторларын қолданумен зерттеулердің нәтижелері берілген. Циклоферонды қолдану кезінде алынған мәліметтер науқастардың жағдайы жақсарғанын және операциядан кейінгі асқынулардың қатері азайғанын, сол сияқты эндогенді интоксикация деңгейінің төмендегенін көрсеткен. Өт жолдарының декомпрессиясымен механикалық сары ауруға шалдыққан пациенттерді емдеуде циклоферонды қолдану операцияға дайындау уақытын елеулі түрде қысқартады, иммундық жүйенің қалпына келуін жеделдетеді, госпитализациялау мерзімін қысқартуға ықпал етеді, сол сияқты науқастардағы операциядан кейінгі асқынулар мен қайтыс болу деңгейін азайтады.

*Кілт сөздер:* иммунотерапия, интерферон, механикалық сары ауру, эндоскопиялық хирургия, асқыну