

УДК 616.381-002:612.017.1

¹Гаджиев Н.Дж., ²Климова Е.М., ¹Насиров М.Я., ²Сушков С.В., ²Дроздова Л.А.**ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ
С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ.**¹Азербайджанский медицинский университет, г. Баку²ГУ Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины, г. Харьков.

Изучено состояние цитокинового статуса при хирургическом лечении 60 больных с МПИ-I - 17, МПИ-II - 23 и МПИ-III - 20 больных с распространённым перитонитом (РП).

Для оценки цитокинового статуса организма в крови у больных с РП в динамике изучали концентрацию TNF, IFN, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10.

У всех больных с различными степенями тяжести РП по МПИ до операции было выявлено повышение содержания провоспалительных цитокинов TNF, IFN, IL-1 и IL-2, а также противовоспалительного цитокина IL-4 по сравнению с показателями контроля. При всех степенях тяжести РП по МПИ имело место уменьшение уровня противовоспалительного цитокина IL-10. При МПИ-I и МПИ-II выявлено повышение, а при МПИ-III, наоборот, уменьшение содержания провоспалительного цитокина IL-6.

Следует отметить, что все изученные показатели цитокинового профиля в послеоперационном периоде имели тенденцию к нормализации, но оставались значительно больше (кроме IL-10) показателя контроля.

Хирургическое вмешательство на фоне общепринятой базисной терапии позволяет в некоторой степени устранить имеющийся дисбаланс в цитокиновом статусе при всех степенях тяжести РП и поэтому требует проведения дифференцированной цитокинотерапии.

Ключевые слова: перитонит, цитокиновый статус, интерлейлины.

**N.J.Hajiyev, E.M.Klimov, M.Y.Nasirov,
S.V.Sushkov, L.A.Droz dov**

**THE DYNAMICS OF CYTOKINES IN PATIENTS WITH
GENERALIZED PERITONITIS**

The state of cytokine status were studied in surgical treatment of 60 patients with MPI-I - 17, MPI-II - 23 and MPI-III - 20 patients with generalized peritonitis (GP).

To evaluate the cytokine status of the organism, the concentration of TNF, IFN, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 have studied in the blood of patients with GP in dynamics.

In all patients with varying degrees of severity of GP on MPI, before the operation was revealed the elevated levels of pro-inflammatory cytokines of TNF, IFN, IL-1, IL-2 and anti-inflammatory cytokine IL-4 compared with control group. For all degrees of severity of GP on MPI there has been a decrease in the level of anti-inflammatory cytokine IL-10. In MPI-I and MPI-II, the pro-inflammatory cytokine IL-6 was increased, while in MPI-III, on the contrary, decreased.

It should be noted that all parameters of studied cytokine profile in the postoperative period had a tendency to normalization, but remained significantly higher (except for IL-10) than control.

Surgery on the background of generally accepted basic therapy allows correcting the existing imbalance in the cytokine status in all degrees of severity of GP and, therefore, requires a differentiated cytokine therapy.

Key words: peritonitis, cytokine status, interleukin.

Введение. Перитонит продолжает оставаться одним из основных причин летальности больных с острой хирургической патологией и травм органов брюшной полости. Течение перитонита, характер и особенности послеоперационного гнойно-септических осложнений определяется не только тяжестью основного патологического процесса, адекватностью оперативного вмешательства и проводимой комплексной консервативной терапии, но в значительной степени зависит и от характера происходящих изменений в иммунной системе и неспецифической резистентности организма [1, 2, 3, 5, 6].

Поэтому улучшение результатов лечения больных с перитонитом требует определения степени нарушений иммунного статуса организма, а также факторов и механизмов, приводящих к развитию местных и системных осложнений [4, 10].

Как известно, воспалительные и иммунные реакции осуществляются благодаря взаимодействию большого количества различных систем организма. Имунокомпетентные клетки в ответ на проникновение в организм микробного агента секретуют многочисленные растворимые медиаторы, часть которых является высокоспецифическими. Инициация и основные стадии развития воспалительной реакции связаны с провоспалительными цитокинами [7]. Для предотвращения генерализации, избыточных явлений, чрезмерного локального проявления, а также для нормального завершения воспалительного процесса в организме включаются механизмы негативного контроля, которое получило название компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS).

В наши дни перитонит рассматривается как проблема воспаления [9]. С этой позиции локальное воспаление, синдром системной воспалительной реакции, сепсис, тяжелый сепсис и полиорганная недостаточность являются звеньями одной цепи в реакции организма на бактериальную агрессию [10]. Патогенная микрофлора, активируя клетки иммунной системы, способствует запуску сложного каскада цитокино-

вых взаимосвязей, которые предопределяют развитие неспецифических и специфических реакций иммунитета [8].

Изучение выработки основных про- и противовоспалительных цитокинов у больных с распространенным перитонитом (РП) до операции и в послеоперационном периоде, несомненно, представляется актуальной задачей, поскольку помогает понимать последовательность и выраженность иммунных нарушений, происходящих в организме, объяснить механизмы развития осложнений, оптимизировать и адекватно проводить патогенетическую терапию, а также снизить летальность.

Целью нашего исследования явилось оценка состояния цитокинового статуса у больных с РП в зависимости от тяжести состояния по Мангеймскому перитонеальному индексу (МПИ) в динамике лечения.

Материалы и методы. Обследовано 60 больных с РП, из них у 17 (28,3%) - МПИ I, у 23 (38,4%) - МПИ II и у 20 (33,3%) - МПИ III. Причинами перитонита, в основном, были острый аппендицит, перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки, острый холецистит. Всем пациентам проводилось общепринятое комплексное лечение, включавшее: хирургическую санацию и дренирование брюшной полости, декомпрессию желудочно-кишечного тракта, консервативную терапию. В послеоперационном периоде пациентам назначали анальгетики, антибактериальную, инфузионно-детоксикационную терапию без иммунокоррекции.

Количественное определение концентрации TNF, IFN, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 в сыворотке крови больных в динамике до операции, на 1, 3, 7 и 14-е сутки после операции проводили с помощью иммуноферментного метода, для которого использовали наборы реагентов ООО "Протеиновый контур" (Санкт-Петербург).

В контрольную группу включены 15 практически здоровых людей, цитокиновые показатели крови которых служили нормой.

Вычислены средние значения полученных выборок (M), стандартные ошибки (m), минимальные (min), максимальные значения (max) рядов. Статистическая обработ-

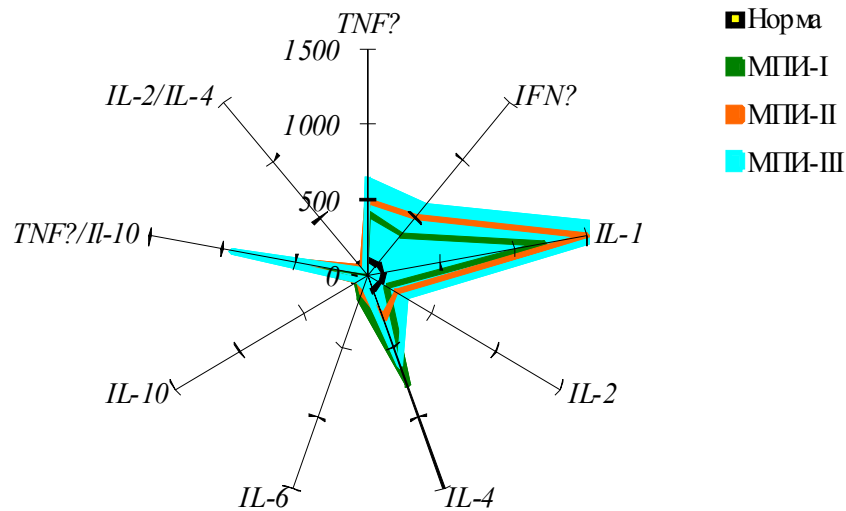


Рис. 1. Показатели цитокинового профиля у больных с РП до операции в зависимости от степени тяжести по МПИ.

ка проведена с использованием непараметрического U-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. Межгрупповые различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$

Результаты и их обсуждения. У всех больных с РП ещё до операции по сравнению с контролем выявлены значительные изменения цитокинового статуса, глубина которого зависит от степени тяжести заболевания по МПИ.

Как видно из рис. 1, у всех больных с различными степенями тяжести РП по МПИ до операции было выявлено повышение содержания провоспалительных цитокинов TNFα, IFNγ, IL-1 и IL-2, а также противовоспалительного цитокина IL-4 по сравнению с показателями контроля. При всех степенях тяжести РП по МПИ имело место уменьшение уровня противовоспалительного цитокина IL-10. При МПИ-I и МПИ-II выявлено повышение, а при МПИ-III, наоборот, уменьшение содержания провоспалительного цитокина IL-6. Приведенные данные свидетельствуют о глубоком дисбалансе цитокиновой регуляции и о значительном напряжении защитных сил организма при РП.

В таблице представлены результаты определения цитокинов в сыворотке крови оперированных больных в динамике.

Интерлейкиновый статус в 1-е сутки после операции у больных с МПИ-I указывал на усиление секреции противовоспалительного TNFα, IL-2, IL-6 (рис. 2) в сочетании со снижением продукции IFNγ и IL-1, а также повышением уровня противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10. В результате индекс соотношения TNFα/IL-10 и IL-2/IL-4 сменился в сторону достоверного снижения по сравнению с исходными показателями.

В последующие сроки после операции у этих больных уровни IFNγ и IL-1 постепенно снижались и только к 14 суткам отмечено значительное уменьшение секреции их в сочетании с усилением синтеза IL-2, IL-4, IL-6 и IL-10 (рис. 2). Содержание провоспалительного цитокина TNFα на 7-е сутки после операции незначительно повышено и только к 14 суткам происходит снижение его секреции.

У больных с РП при МПИ-II степени тяжести интерлейкиновый статус характеризовался в первые трое суток после операции усилением секреции провоспалительных цитокинов TNFα, IL-1, IL-2, IL-6 и противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10. При определении уровня IFNγ отмечено некоторое снижение в эти сроки. В результате индекс соотношения TNFα/IL-10

Таблица
Динамика изменения содержания про- и противовоспалительных цитокинов при РП в зависимости от степени тяжести по МПИ $M \pm m$ (min-max)

Цитокины	Тяжесть по МПИ	Сроки исследования (сутки)					Контроль
		До опер.	1	3	7	14	
TNF α , пг/мл	МПИ-I	17,1 \pm 1,6 9,18-38,4 ***	19,1 \pm 1,6 12,1-41,5 ***	10,8 \pm 0,8 6,3-20,6 ***, ^ ^	12,3 \pm 0,9 7,6-23,2 ***, ^	10,7 \pm 0,7 5,1-18,8 ***, ^ ^ ^	4,2 \pm 0,4 3,06-9,7
	МПИ-II	21,2 \pm 1,5 13,9-45,6 ***	31,9 \pm 2,2 16,3-52,4 ***, ^ ^ ^	38,5 \pm 2,3 18,1- 61,4 ***; ^ ^ ^	32,5 \pm 2,3 16,9-55,3 ***, ^ ^ ^	41,2 \pm 2,4 23,3-65,6 ***, ^ ^ ^	
	МПИ-III	27,3 \pm 1,9 16,7- 41,2 ***	32,5 \pm 2,1 18,9-61,5 ***	33,6 \pm 2,9 18,1- 65,3 ***	64,2 \pm 8,2 25,6-115,4 ***, ^ ^ ^	73,0 \pm 9,6 33,2-151,4 ***, ^ ^ ^	
IFN γ , пг/мл	МПИ-I	24,1 \pm 1,4 9,7-35,6 ***	19,6 \pm 1,3 7,5-29,6 ***, ^	17,2 \pm 1,2 6,1-23,9 ***, ^ ^ ^	8,9 \pm 0,8 4,7-16,7 *, ^ ^ ^	16,0 \pm 1,0 6,9-21,1 ***, ^ ^ ^	6,9 \pm 0,4 3,96-9,2
	МПИ-II	34,5 \pm 2,5 13,5-52,4 ***	28,7 \pm 2,3 9,7-41,2 ***	21,6 \pm 2,2 6,3-38,7 ***, ^ ^ ^	46,9 \pm 4,0 13,5-85,4 ***, ^ ^	34,6 \pm 3,1 11,7-63,1 ***	
	МПИ-III	41,8 \pm 4,1 15,7-86,6 ***	37,1 \pm 3,6 12,3-65,7 ***	32,1 \pm 3,9 11,6- 61,1 ***	27,8 \pm 3,2 9,9-41,5 ***, ^	21,8 \pm 2,9 6,7-38,6 ***, ^ ^	
IL-1, пг/мл	МПИ-I	67,5 \pm 3,7 30,4-86,2 ***	34,4 \pm 1,9 25,6-56,9 ***, ^ ^ ^	29,8 \pm 1,6 19,2- 43,3 ***; ^ ^	25,3 \pm 1,3 16,4-34,7 ***, ^ ^ ^	21,6 \pm 1,1 13,6-28,3 ***, ^ ^ ^	5,6 \pm 0,7 1,18-10,7
	МПИ-II	84,5 \pm 5,8 31,6-135,8 ***	105,8 \pm 5,5 43,3-148,8 ***, ^	124,5 \pm 7,6 52,4-191,2 ***, ^ ^ ^	130,8 \pm 7,9 59,9-197,1 ***, ^ ^ ^	95,6 \pm 7,2 40,6-143,7 ***	
	МПИ-III	102,5 \pm 7,4 45,7-150,5 ***	118,4 \pm 7,0 61,1-176,2	98,6 \pm 6,6 41,3- 138,1 ***	107,7 \pm 9,7 47,9-161,1 ***	84,8 \pm 9,4 38,1-131,3 ***	
IL-2, пг/мл	МПИ-I	9,3 \pm 0,8 4,29-18,61 **	11,9 \pm 0,8 6,39-21,1 ***, ^	27,8 \pm 1,6 16,4- 41,3 ***; ^ ^	14,4 \pm 0,8 12,4-25,5 ***, ^ ^ ^	25,8 \pm 1,2 16,31-41,11 ***, ^ ^ ^	6,2 \pm 0,5 2,67-10,9
	МПИ-II	13,7 \pm 0,9 6,7-21,1 ***	56,1 \pm 3,7 31,7-85,3 ***, ^ ^ ^	245,2 \pm 17,2 84,7-361,9 ***, ^ ^ ^	124,8 \pm 8,9 58,8-193,7 ***, ^ ^ ^	107,3 \pm 8,1 45,6-147,4 ***, ^ ^ ^	
	МПИ-III	18,5 \pm 1,2 8,9-26,9 ***	69,4 \pm 3,4 45,1-97,6 ***, ^ ^ ^	82,2 \pm 4,5 52,1- 117,8 ***; ^ ^	109,0 \pm 8,4 66,7-163,2 ***, ^ ^ ^	124,0 \pm 9,2 77,3-196,1 ***, ^ ^ ^	
IL-4, пг/мл	МПИ-I	21,1 \pm 2,2 5,17- 35,6 ***	44,2 \pm 4,3 20,87-86,7 ***, ^ ^ ^	51,5 \pm 4,2 25,16-95,3 ***, ^ ^ ^	53,9 \pm 4,9 ***, ^ ^ ^	54,3 \pm 5,0 ***, ^ ^ ^	2,7 \pm 0,3 0,89-4,36
	МПИ-II	8,2 \pm 0,7 3,7-15,1 ***	45,8 \pm 4,6 ***, ^ ^ ^	27,4 \pm 2,6 6,7-43,5 ***, ^ ^ ^	11,4 \pm 0,8 3,8-18,1 ***, ^ ^	36,9 \pm 2,6 8,3-51,2 ***, ^ ^ ^	
	МПИ-III	17,2 \pm 1,5 4,3-28,1 ***	29,9 \pm 2,2 8,3-42,6 ***, ^ ^ ^	208,6 \pm 4,9 186,5-266,3 ***, ^ ^ ^	260,8 \pm 10,0 200,3-320,4 ***, ^ ^ ^	234,1 \pm 12,0 176,2-291,9 ***, ^ ^ ^	
IL-6, пг/мл	МПИ-I	7,6 \pm 1,1 2,1-18,3	9,4 \pm 1,3 3,27-21,1 *	12,3 \pm 1,3 6,16- 23,5 ***; ^	19,6 \pm 1,6 8,9-32,7 ***, ^ ^ ^	23,1 \pm 1,5 10,6-35,6 ***, ^ ^ ^	5,1 \pm 0,9 1,6-14,7
	МПИ-II	6,5 \pm 1,0 2,1-19,3	23,6 \pm 2,2 6,3-41,2 ***, ^ ^ ^	17,5 \pm 1,8 5,9-30,1 ***, ^ ^ ^	26,2 \pm 2,2 10,7-42,3 ***, ^ ^ ^	19,7 \pm 2,1 7,2-35,6 ***, ^ ^ ^	
	МПИ-III	4,5 \pm 0,7 1,1-11,6	12,5 \pm 1,7 6,5-28,3 ***, ^ ^ ^	18,8 \pm 2,6 6,1-36,3 ***, ^ ^ ^	20,3 \pm 2,4 8,6-31,7 ***, ^ ^ ^	19,3 \pm 2,2 ***, ^ ^ ^	
IL-10, пг/мл	МПИ-I	12,4 \pm 0,8 3,29- 15,8	19,3 \pm 0,9 6,8-23,9 ***, ^ ^ ^	21,7 \pm 1,1 8,9-32,7 ***, ^ ^ ^	14,8 \pm 0,9 6,4-21,1	26,6 \pm 1,9 9,5-40,6 ***; ^ ^ ^	14,6 \pm 1,2 5,3-20,6
	МПИ-II	11,4 \pm 0,9 3,6-18,1 *	156,7 \pm 9,9 56,5-215,6 ***, ^ ^ ^	217,7 \pm 9,8 85,3-275,1 ***, ^ ^ ^	97,1 \pm 5,6 41,1-139,3 ***, ^ ^ ^	65,3 \pm 6,2 31,6-119,7 ***, ^ ^ ^	
	МПИ-III	9,8 \pm 0,8 3,6-16,7 **	67,8 \pm 6,4 37,3-121,6 ***, ^ ^ ^	11,7 \pm 1,3 5,3-19,2	13,2 \pm 1,6 5,3-25,6	10,7 \pm 1,4 3,6-18,1 *	

Примечание: статистически значимая разница:

1. по сравнению с нормой: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

2. по сравнению с исходным: ^ - $p_0 < 0,05$; ^ ^ - $p_0 < 0,01$; ^ ^ ^ - $p_0 < 0,001$

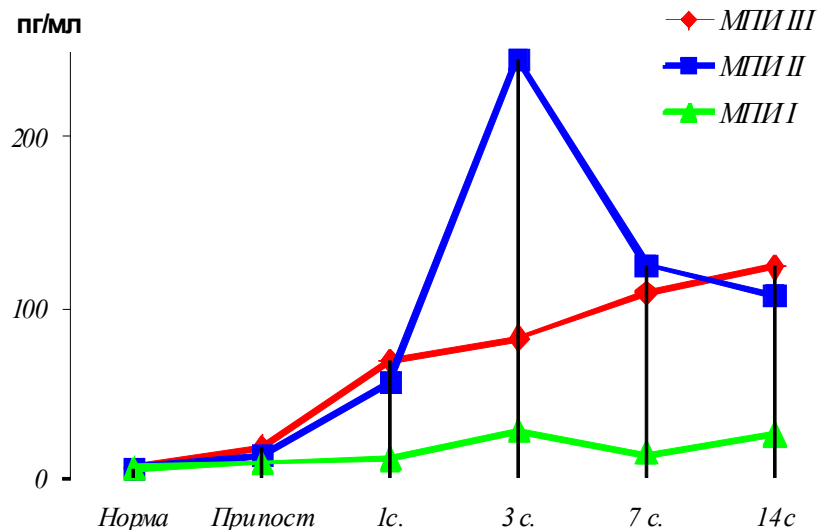


Рис. 2. Динамика изменения содержания IL-2 в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести РП по МПИ.

стало на 44,4% ($p < 0,001$) меньше, а IL-2/IL-4 - в 4,0 раза ($p < 0,001$) больше нормально-го показателя.

На 7 сутки после операции имела место тенденция к снижению содержания TNF α , IL-2, IL-4 и IL-10 и к повышению IFN γ , IL-1, IL-6. В относительно отдаленные сроки после операции происходит снижение концентрации провоспалительных цитокинов. Нормализуются показатели, обеспечивающие клеточную кооперацию адаптивного вторичного иммунитета, доминируют факторы первичного врожденного иммунитета, которые обеспечивают стационарный уровень резистентности. К 14-м суткам на фоне нормализации утраченных функций иммунно-нейро-эндокринных реакций активизируется секреция TNF α и IL-4.

При этом индекс соотношения TNF α /IL-10 и IL-2/IL-4 смещалось в сторону преобладания провоспалительных медиаторов.

Цитокиновый статус у больных с РП при МПИ-III в первые сутки после операции указывал на усиление секреции провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1, IL-2, IL-6 и противовоспалительных IL-4 и IL-10. Продукция IFN, напротив, по сравнению с исходным, снижена. В дальнейшем наблюдалось более значительное снижение секреции провоспалительного IFN γ и противовоспалительного

IL-10. На 14 сутки после операции содержание IL-10 в сыворотке крови доходило до $10,7 \pm 1,4$ пг/мл при норме $14,6 \pm 1,2$ пг/мл. Концентрация IL-1, IL-6 и IL-4 в крови продолжает повышаться вплоть до 7 суток после операции, с дальнейшей тенденцией к снижению. Динамика секреции IL-2 свидетельствует об усилении секреции данного цитокина в течении всего срока наблюдения (рис.2). Содержание данного провоспалительного цитокина продолжало увеличиваться вплоть до 14 суток после операции. Соотношение содержания TNF α /IL-10 колебалось с $0,51 \pm 0,02$ в 1-е сутки после операции ($p < 0,001$) до $7,21 \pm 0,41$ к 14 суткам ($p < 0,001$) при норме - $0,32 \pm 0,03$. Баланс IL-2/IL-4 к 14 суткам после операции составил $0,52 \pm 0,02$ (норма - $2,48 \pm 0,23$).

Следует отметить, что все изученные показатели цитокинового профиля в послеоперационном периоде имели тенденцию к нормализации, но оставались значительно больше (кроме IL-10) показателя контроля.

Выводы:

1. Распространенный перитонит характеризуется дисбалансом цитокиновой регуляции, глубина которого зависит от степени тяжести по МПИ.
2. Хирургическое вмешательство на фоне общепринятой базисной терапии позволило в некоторой степени устранить име-

ющийся дисбаланс в цитокиновом статусе при всех степенях тяжести распространенного перитонита.

3. Выявленные нарушения цитокинового статуса у больных с распространенным перитонитом требуют разработки методов проведения дифференцированной цитокиноterapiи.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гаин Ю.М. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции / Ю.М. Гаин и др. - Минск: ООО Юнипресс, 2001. - 256 с.
2. Гасанова Л.В. Влияние некоторых анестезиологических препаратов и иммуномодулирующей терапии на апоптоз лимфоцитов у больных с перитонитом: автореф. дисс. на соискание ученой степени д.ф.м. / Л.В. Гасанова. - Баку, 2011. - 23 с.
3. Гирш А.О. О сопряженности показателей эндотоксикоза, иммунореактивности, центральной гемодинамики и транспорта кислорода у больных сахарным диабетом с разлитым перитонитом / А.О. Гирш, О.А. Малков, В.Н. Лукач // Журнал Интенсивной Терапии. - 2005. - № 3. - С. 13-19.
4. Гостищев В.К. Иммуномодулирующее действие омега-3 при экспериментальном распространенном гнойном перитоните / В.К. Гостищев, В.А. Косинец, Е.А. Матушевич, Г.П. Адаменко // Новости хирургии. - 2011. - Том 19. - № 6. - С. 15-23.
5. Дзасохов С.В. Иммунокоррекция в профилактике и лечении гнойных осложнений в хирургии / С.В. Дзасохов // Вестник новых медицинских технологий. - 2000. - том 7. - № 3-4. - С. 116-117.
6. Козлов В.К. Сепсис: этиология, патогенез, концепция современной иммунотерапии / В.К. Козлов. - СПб.: Диалект, 2008. - 296 с.
7. Останин А.А. Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией / А.А. Останин, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова и др. // Цитокины и воспаление. - 2002. - № 1. - С. 38-45.
8. Останин А.А. Оценка цитокинового профиля у больных с тяжелым сепсисом методом проточной флюориметрии (bio-plex - анализа) / А.А. Останин, О.Ю. Леплина, Е.Я. Шевела и др. // Цитокины и воспаление. - 2004. - № 1. - С. 20-27.
9. Пастернак И.И. Сучасна оцінка імунологічних показників у дітей з гострим деструктивним апендицитом, ускладненим поширеними формами перитоніту / И.И. Пастернак, Б.М. Бондар, Л.О. Безруков // Бук. мед. вісник. - 2000. - Т.4. - № 1-2. - С. 85-87.
10. Строев Ю.В. Фармакологическая коррекция иммунных и оксидантных нарушений при распространенном перитоните / Ю.В. Строев, Ю.Ю. Блинков, А.И. Конопля, В.П. Гаврилук // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 2. - С. 152-156.