



В. А. Аллахвердиев

Азербайджанский
Медицинский Университет,
г. Баку

ГУ «Институт общей
и неотложной хирургии
АМН Украины»,
г. Харьков

© Аллахвердиев В. А.

ОЦЕНКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ПРИ ОСТРЫХ ЯЗВЕННЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

Резюме. В статье анализируются результаты лечения 37 больных с ОЯГДК в возрасте от 16 до 75 лет: у 7 больных имелась язва желудка, у 27 — язва двенадцатиперстной кишки и у 3 сочетанная язва. У 5 больных выявлены Forrest I-b. В 9 случаях на дне язвенной ниши был обнаружен крупной тромбированный сосуд со стигмами состоявшегося кровотечения (Forrest-II-a), в 11 — фиксированный сгусток (Forrest-II-b) и в 9 — солянокислый гематин на дне язвы (Forrest IIc). У 3 больных степень устойчивости гемостаза была оценена Forrest-III. У 24 больных из 37 была верифицирована инфекция *H. pylori*.

Содержание TNF α , IFN γ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 цитокинов в сыворотке крови больных определяли при поступлении, на 3, 7, 14 сутки консервативной терапии методом ИФА.

У всех больных с ОЯГДК при поступлении имело место глубокий дисбаланс в цитокиновом профиле по сравнению с контролем. Проведенные исследования в динамике показали, что общепринятая базисная консервативная терапия при всех степенях кровопотери в некоторой степени устранил имеющийся дисбаланс в цитокиновом статусе. Продолжение дисбаланса у больных с острыми гастродуоденальными кровотечениями диктует необходимости на основе базисной терапии разработки методов дифференцированной цитокинотерапии.

Ключевые слова: острые гастродуоденальные кровотечения, цитокинотерапия, хеликобактериолори.

Введение

Лечение больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями (ОЯГДК) и в наши дни остается значимой проблемой современной хирургии.

В последние годы отмечается роста числа осложнений язвенной болезни (ЯБ) и в структуре осложненных форм ЯБ ОЯГДК составляют 42-47 % [4]. Общая летальность при ОЯГДК на сегодняшний день составляет 2,9-8,6 %, а — послеоперационная летальность — 7-17 % [1, 2].

По данным литературы, в развитии осложнений ЯБ, в том числе ОЯГДК значительная роль принадлежит иммунным нарушениям [3, 5, 6, 7]. Однако, несмотря на проведенных исследований, нет единого мнения в оценке происходящих изменений в иммунном статусе. С другой стороны изучение состояния цитокинового профиля при ОЯГДК остается достаточно актуальной задачей имеющей важное не только теоретическое, но и практическое значение.

Цель исследования

Оценка состояния цитокинового статуса у больных с ОЯГДК в зависимости от тяжести

сти кровопотери в динамике консервативного лечения.

Материалы и методы исследований

Обследовано 37 больных с ОЯГДК в возрасте от 16 до 75 лет: у 7 больных имелась язва желудка, у 27 — язва двенадцатиперстной кишки и у 3 сочетанная язва.

Среди пациентов мужчин было 29, женщин — 8. Инфузионно-трансфузионно-противоязвенную терапию и лечебно-диагностическую эндоскопию выполняли сразу после поступления в стационар.

Активность геморрагии определяли по J. Forrest et al. (1974). При первичном эндоскопическом исследовании у 5 больных выявлены признаки продолжающегося венозного кровотечения (Forrest I-b). В 9 случаях на дне язвенной ниши был обнаружен крупной тромбированный сосуд со стигмами состоявшегося кровотечения (Forrest-II-a), в 11 — фиксированный сгусток (Forrest-II-b) и в 9 — солянокислый гематин на дне язвы (Forrest IIc). У 3 больных степень устойчивости гемостаза была оценена Forrest-III.

Степень тяжести кровопотери оценивали по А.А. Шалимову: у 11 больного кровотечения



была легкой степени, у 12 – средней тяжести и у 14 – тяжелой степени.

У 24 больных из 37 была верифицирована инфекция *H.pylori*.

Для объективной оценки тяжести состояния больных нами была использована шкала SAPS.

Содержание провоспалительных (TNF α , IFN γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов в сыворотке крови больных определяли при поступлении, на 3, 7, 14 сутки консервативной терапии методом ИФА. Также рассчитывали индекс соотношение (ИС) про- и противовоспалительных цитокинов по формуле:

$$\begin{aligned} \text{ИС} &= \text{TNF}\alpha / \text{IL-10} \\ \text{ИС} &= \text{IL-2} / \text{IL-4} \end{aligned}$$

Аналогичные данные 15 здоровых лиц составили контрольную.

Полученные цифровые данные обработаны методами вариационной статистики и непараметрического анализа (Уилкоксона-Манна-Уитни).

Результаты и обсуждения. Как видно из рисунка 1 у всех больных с ОЯГДК при поступлении имело место глубокий дисбаланс в цитокиновом профиле по сравнению с контролем. Так, было выявлено статистическое достоверное повышение содержания провоспалительных цитокинов TNF α – в 5,8 раза, IFN γ – в 5,6 раза, IL-1 – в 10,2 раза, IL-2 – в 8,8 раза, IL-6 – в 12,6 раза, IL-8 – в 2,6 раза, а также противовоспалительного цитокина IL-4 – в 6,5 раза, наоборот уменьшения уровня противовоспалительного IL-10 – на 43,9%. В результате такого глубокого дисбаланса индекс соотношения TNF α /IL-10 и IL-2/IL-4 стало соответственно в 11,0 раза ($p < 0,001$) и на 50,9 % ($p < 0,001$) больше по сравнению с нормальными показателями.

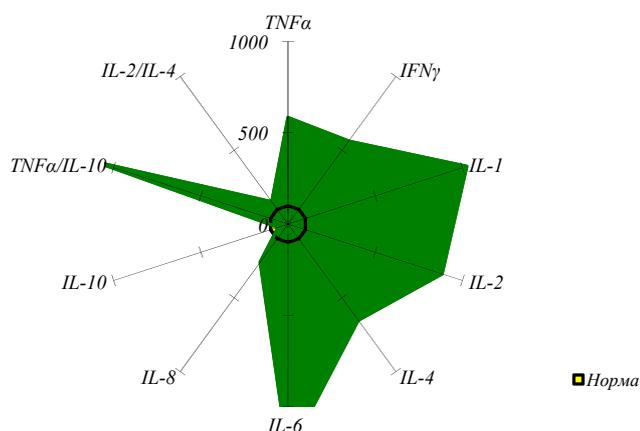


Рис. 1. Состояние цитокинового статуса у больных с ОЯГДК при поступлении

Сравнительная оценка показателей цитокинового профиля показала, что глубина из-

менения в цитокиновом статусе зависит от степени тяжести кровопотери. При сравнительном анализе уровней провоспалительных цитокинов TNF α , IFN γ , IL-1, IL-2 и IL-8 у больных наблюдали значительное повышение содержания их в крови с увеличением тяжести кровопотери (табл.).

При всех степенях кровопотери выявлен статистически достоверный рост содержания провоспалительного цитокина IL-6. Повышение было наиболее значительным при легкой степени кровопотери. Наоборот, у больных с тяжелой степенью кровопотери отмечалось наиболее низкая уровень IL-6 по сравнению с показателями людей с легкой и средней тяжестью кровопотери (табл.).

При сравнительной оценке уровня противовоспалительного цитокина IL-4 выявлено, что с повышением объема кровопотери параллельно повышается и его содержания в сыворотке крови. Наибольший уровень IL-4 был выявлен у больных с тяжелой степенью кровопотери – в 7,9 раза ($p < 0,001$) больше показателя контроля.

Что касается другого противовоспалительного цитокина IL-10 – была отмечена совсем другая картина. Так, при всех степенях тяжести кровопотери содержание его было достоверно меньше, чем в контроле. При этом снижение было наиболее заметным при тяжелой степени кровопотери – на 53,4% ($p < 0,001$) по сравнению с показателем контроля.

При оценке индексов про- и противовоспалительных цитокинов у больных с разными степенями тяжести кровопотери установлено, что при всех степенях тяжести кровопотери соотношение TNF α /IL-10 и IL-2/IL-4 значительно повышено по сравнению с контролем. Максимальная величина индекса соотношения TNF α /IL-10 наблюдалось при тяжелой степени кровопотери. Индекс соотношения IL-2/IL-4 при всех степенях тяжести кровопотери почти был на одном уровне (табл.).

Интерлейкиновый статус в первые трое суток после общепринятой консервативной терапии у больных с легкой степенью кровопотери показывал на усиление секреции провоспалительного TNF α , IFN γ , IL-2, IL-6, IL-8 в сочетании со снижением продукции IL-1, а также повышением уровня противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10. В последующие сроки у этих больных уровни TNF α , IFN γ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 постепенно снижались и только к 14 суткам отмечено значительного уменьшение секреции их в сочетании с усилением синтеза IL-2 и IL-4 (рис.2). К концу срока исследования индекс соотношения TNF α /IL-10 на 40,0 % ($p_0 < 0,001$) уменьшалась по сравнению с исходным, а соотношения IL-2/IL-4 на этот срок на 60,0 % ($p_0 < 0,001$) уменьшилась по

Динамика изменения содержания про- и противовоспалительных цитокинов при разных степенях кровопотери

Цитокин	Степень кровопотери	Сроки исследования (сутки)				Контроль
		При пост.	3	7	14	
TNFα, пг/мл	Легкая	20,3±2,7 12,1-41,5***	35,9±4,3 17,9-61,5***; ^^	28,8±3,8 16,7-52,4***	15,4±1,6 7,6-23,2***	5,3±0,5 3,2-9,5
	Средняя тяжесть	31,8±3,3 16,3-53,4***	40,5±4,8 23,3-68,5***	73,1±13,7 33,2-152,4***; ^^	22,6±3,3 13,6-47,3***	
	Тяжелая	39,0±3,8 18,3-62,1***	52,6±5,9 25,4-85,6***	78,5±11,9 35,6-161,4***; ^^	30,1±4,8 18,1-63,5***	
IFNγ, пг/мл	Легкая	22,6±2,6 9,7-35,6***	24,9±3,2 9,7-41,1***	18,1±2,5 7,15-29,6***	13,8±1,9 5,1-23,9***; ^	6,2±0,4 3,9-9,2
	Средняя тяжесть	36,2±3,9 13,5-53,1***	29,0±4,2 9,7-44,6***	26,5±3,4 7,1-36,8***	19,7±2,9 7,1-31,6***; ^^	
	Тяжелая	43,4±6,3 15,8-86,7***	34,8±4,7 11,7-61,3***	30,3±4,0 11,1-51,5***	25,2±3,5 9,3-38,6***; ^	
IL-1, пг/мл	Легкая	68,9±4,6 30,4-83,2***	51,6±3,9 25,6-65,9***; ^^	44,0±3,8 15,7-56,1***; ^^^	27,5±3,0 9,9-41,5***; ^^^	8,4±0,9 1,8-12,7
	Средняя тяжесть	88,0±11,4 32,1-145,8***	110,8±11,2 41,5-150,8***	128,3±14,8 53,7-190,6***; ^	55,2±6,9 31,5-86,2***; ^	
	Тяжелая	97,5±9,5 41,6-153,7***	120,7±13,1 56,7-186,6***	132,0±14,6 58,9-198,3***	76,8±12,0 36,1-141,6***	
IL-2, пг/мл	Легкая	30,3±2,5 16,4-41,3***	70,2±5,7 45,1-98,6***; ^^^	56,8±5,7 31,6-83,3***; ^^^	65,4±5,2 41,1-94,6***; ^^^	4,3±0,5 1,6-7,9
	Средняя тяжесть	38,6±2,9 19,1-47,9***	84,4±9,6 45,7-130,3***; ^^^	75,0±9,7 31,6-115,8***; ^^^	70,1±7,5 35,5-98,8***; ^^^	
	Тяжелая	44,5±2,7 21,6-56,3***	101,0±9,7 45,9-148,6***; ^^^	82,3±7,0 42,1-118,2***; ^^^	66,5±7,7 26,7-95,1***; ^^^	
IL-4, пг/мл	Легкая	15,5±2,0 4,1-26,4***	49,7±9,0 9,8-92,3***; ^^	72,0±13,0 28,6-156,5***; ^^^	86,9±14,3 35,3-186,1***; ^^^	3,3±0,4 0,9-5,6
	Средняя тяжесть	21,6±2,7 5,13-33,7***	61,4±11,6 22,6-145,3***; ^^	80,3±12,6 34,8-178,2***; ^^^	44,7±7,9 16,1-86,7***; ^^	
	Тяжелая	25,8±3,4 8,1-42,8***	77,2±13,6 25,6-163,4***; ^^^	99,1±15,0 36,7-196,5***; ^^^	50,2±8,6 23,5-95,3***; ^^	
IL-6, пг/мл	Легкая	54,7±5,5 21,7-75,1***	66,3±5,9 36,3-90,5***	30,7±5,0 10,7-55,6***; ^^	19,6±3,5 6,1-36,3***; ^^^	2,8±0,7 1,1-9,7
	Средняя тяжесть	31,9±4,7 10,9-59,3***	56,4±6,1 24,2-81,5***; ^^	29,0±3,9 13,7-48,6***	16,5±3,0 5,3-32,6***; ^	
	Тяжелая	23,5±3,1 5,1-38,6***	60,0±7,6 25,8-110,6***; ^^^	34,7±4,1 15,7-56,3***; ^	20,3±3,5 5,7-36,6***	
IL-8, пг/мл	Легкая	22,5±2,5 7,5-32,1***	30,2±5,3 10,3-56,6***	19,0±2,3 7,5-28,1**	16,3±1,7 5,6-23,3*	12,1±1,1 3,1-18,5
	Средняя тяжесть	31,6±4,4 12,5-61,1***	44,5±7,9 18,3-86,7***	25,1±4,4 9,3-45,6**	20,8±2,3 5,3-28,8**	
	Тяжелая	37,7±5,8 14,1-75,6***	50,1±7,0 20,7-106,1***	32,5±4,7 11,5-68,1***	24,9±4,9 10,6-57,3**	
IL-10, пг/мл	Легкая	9,9±1,4 3,6-15,7*	10,5±1,4 3,6-17,5	23,6±2,4 6,8-32,7***; ^^^	12,1±1,2 3,2-16,8	14,2±1,2 5,3-20,6
	Средняя тяжесть	7,8±0,9 3,1-12,6***	8,2±1,2 3,6-15,1**	9,1±1,3 3,6-16,9*	11,0±1,5 4,3-18,1	
	Тяжелая	6,6±0,7 2,8-10,6***	7,4±0,8 3,1-11,8***	8,2±1,2 3,6-16,1**	10,5±1,4 4,3-17,8^	

Примечания: статистически значимая разница: 1 — по сравнению с контролем: * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001; 2 — по сравнению с исходным: ^ — p<0,05; ^^ — p<0,01; ^^^ — p<0,001

сравнению с исходным и на 36,5 % (p<0,001) был ниже контроля.

У больных со средней тяжестью кровопотери интерлейкиновый статус характеризовался в первые трое суток после консервативной терапии усилением секреции провоспалительных цитокинов TNFα, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8

и противовоспалительных IL-4 и IL-10. При определении уровня IFNγ отмечено некоторое снижение в эти сроки. На 7-е сутки наблюдения имела место тенденция к снижению содержания IFNγ, IL-2, IL-6, IL-8 и к повышению TNFα, IL-1, IL-4 и IL-10. К 14 суткам наблюдалось более значительное снижение се-



креции всех провоспалительных цитокинов и противовоспалительного IL-4. На этот срок содержание противовоспалительного IL-10 в сыворотке крови доходило до $11,0 \pm 1,5$ пг/мл при исходном $7,8 \pm 0,9$ пг/мл. К концу срока наблюдалась тенденция к нормализации соотношения TNF α /IL-10 и IL-2/IL-4.

Интерлейкиновый статус у больных с тяжелой степенью кровопотери в первые сутки консервативного лечения указывал на усиление секреции провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 и противовоспалительных IL-4 и IL-10. Синтез IFN γ , напротив, снижен. В дальнейшем на фоне повышения уровня TNF α , IL-1, IL-4, IL-10 наблюдалось значительное снижение секреции провоспалительного IFN γ , IL-2, IL-6 и IL-8.

К 14 суткам наблюдения отмечалась тенденция к снижению уровня всех изученных провоспалительных цитокинов. Однако, содержание в сыворотке крови оставалось статистически достоверно TNF α в 5,6 раза, IFN γ — в 7,0 раза, IL-1 — в 9,2 раза, IL-2 и IL-4 — в 15,3 раза и 15,3 раза больше, чем контрольный показатель (рис. 2).

На 14-е сутки консервативного лечения концентрация противовоспалительного IL-10 в сыворотке крови составил $10,5 \pm 1,4$ пг/мл при норме $14,2 \pm 1,2$ пг/мл. Соотношения TNF α /IL-10 к 14 суткам составил $2,90 \pm 0,21$ (норма — $0,40 \pm 0,03$). Индекс соотношения IL-2/IL-4 на данный срок стало на 29,1% ($p_0 < 0,05$) меньше исходного и приближалось к нормальному значению.

Таким образом, проведенные исследования в динамике показали, что общепринятая ба-

зисная консервативная терапия при всех степенях кровопотери в некоторой степени устранил имеющийся дисбаланс в цитокиновом статусе.

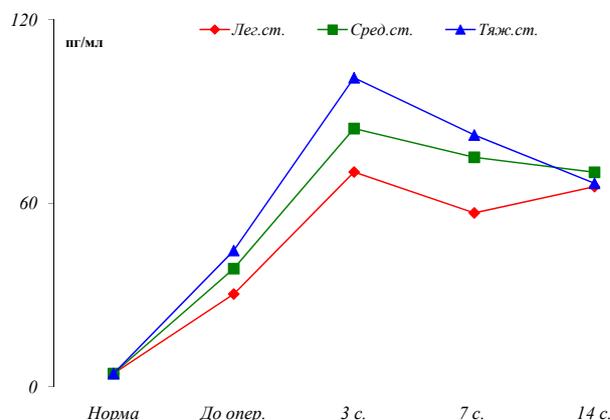


Рис. 2. Динамика изменения IL-2 в сыворотке крови в зависимости от тяжести кровопотери

Выводы

Острые язвенные гастроуденальные кровотечения характеризуется дисбалансом в цитокиновом статусе, глубина которого зависит от степени тяжести кровопотери.

Общепринятая базисная консервативная терапия в некоторой степени устранила имеющийся дисбаланс в цитокиновом статусе при всех степенях тяжести кровопотери.

Продолжение дисбаланса у больных с острыми гастроуденальными кровотечениями диктует необходимости на основе базисной терапии разработки методов дифференцированной цитокинотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Алиев С. А. Выбор метода рациональной хирургической тактики при нестабильной гемостазе у больных с острыми гастроуденальными кровотечениями язвенной этиологии / С. А. Алиев, Н. М. Хыдырова // Хирургия. — 2010. — № 2. — с. 30–37.
- Багненко С. Ф. Антифибринолитическая терапия в комплексном лечении массивных язвенных желудочно-кишечных кровотечений / С. Ф. Багненко, В. Г. Вербицкий // Хирургия. — 2011. — № 4. — с. 42–46.
- Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения и озона на иммунный статус больных с осложненной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Р. А. Мамедов, А. Н. Агамирова, А. И. Дадашев и др. // Хирургия. — 2011. — № 7. — С. 53–55.
- Кубышкин В. А. Методы эндоскопической гемостаза в лечении язвенных гастроуденальных кровотечений / В. А. Кубышкин, Д. Ю. Петров, А. В. Смирнов // Хирургия. — 2013. — № 9. — С. 67–72.
- Шапкин Ю. Г. Перспективность аутоиммунных тестов для прогнозирования и оценки эффективности проводимого лечения язв желудка и двенадцатиперстной кишки, сопровождающихся кровотечением / Ю. Г. Шапкин, Ю. В. Чалык, А. И. Калюжный // Анналы хирургии. — 2011. — № 4. — С. 55–58.
- Язвенная болезнь — иммунодефицит с инфекционным синдромом / И. В. Нестерова, Е. В. Фомичева, И. Н. Швыдченко и др. // Аллергология и реаниматология. — 2007. — № 1. — С. 139–144.
- Quliyev E. R. Xora mənşəli kəskin mədə-bağırsaq qanaxmaları zamanı immunoloji dəyişikliklər və onların səmərəli korreksiyası / E. R. Quliyev // Tibb elmləri nam. ... diss. avtoreferatı, Bakı. — 2007. — 20 s.

ОЦІНКА ЦИТОКІНОВОГО
ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ ПРИ
ГОСТРИХ ВИРАЗКОВИХ
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИХ
КРОВОТЕЧАХ

В. А. Аллахвердієв

Резюме. У статті аналізуються результати лікування 37 хворих з ОЯГДК у віці від 16 до 75 років: у 7 хворих була виразка шлунка, у 27 — виразка дванадцятипалої кишки і у 3 поєднана виразка. У 5 хворих виявлено Forrest I-b. У 9 випадках на дні виразкової ніші був виявлений великої тромбірованний посудину зі стигмами відбувся кровотечі (Forrest-II-a), в 11 - фіксований згусток (Forrest-II-b) і в 9 - солянокислий гематин на дні виразки (Forrest IIc). У 3 хворих ступінь стійкості гемостазу була оцінена Forrest-III. У 24 хворих з 37 була верифікована інфекція *H.pylori*.

Зміст TNF α , IFN γ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 цитокінів в сироватці крові хворих визначали при вступі, на 3, 7, 14 добу консервативної терапії методом ІФА.

У всіх хворих з ОЯГДК при вступі мало місце глибокий дисбаланс в цитокінового профілю у порівнянні з контролем. Проведені дослідження в динаміці показали, що загальноприйнята базисна консервативна терапія при всіх ступенях крововтрати в деякій мірі усунув наявний дисбаланс в цитокінового статусу. Продовження дисбалансу у хворих з гострими гастроудоденальними кровотечами диктує необхідність на основі базової терапії розробки методів диференційованої цитокінотерапії.

Ключові слова: *гострі гастроудоденальні кровотечі, цитокіно-терапія, хелікобактеріпелорі.*

ASSESSMENT OF CYTOKINE
PROFILE IN PATIENTS
WITH ACUTE ULCERATIVE
GASTRODUODENAL
BLEEDING.

V. A. Allahverdiyev

Summary. The article analyzes the results of treatment of 37 patients with aged 16 to 75 years: 7 patients had a stomach ulcer, 27 — duodenal ulcer and 3 concomitant ulcer. In 5 patients revealed Forrest I-b. In 9 cases, the bottom of the ulcer niche was discovered a large thrombosed vessel with stigmas held bleeding (Forrest-II-a), 11 - fixed clot (Forrest-II-b) and 9 - hydrochloric acid hematin at the bottom of the ulcer (Forrest IIc). In 3 patients the degree of stability of hemostasis was evaluated Forrest-III. In 24 of the 37 patients was verified *H. pylori* infection.

Contents TNF α , IFN γ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 cytokine in serum of patients at admission was determined at 3, 7, 14 days ELISA conservative therapy.

In all patients with admission took place deep imbalance in the cytokine profile in comparison with the control. Studies in the dynamics showed that the common basic conservative therapy for all degrees of blood loss to some extent eliminate the existing imbalance in the cytokine status. Continued imbalances in patients with acute gastroduodenal bleeding dictates the need based on the basic treatment of the development of methods differentiated cytokine therapy.

Key words: *acute gastroduodenal bleeding, cytokine therapy, helicobacteripilori.*