
ХІРУРГІЯ

УДК 616.37-003.4-0376:612.017

В.В. Бойко, І.В. Гусак, О.М. Шевченко, І.А. Кулик
Харківський національний медичний університет
ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України», м. Харків

ПРОЗАПАЛЬНІ ЦИТОКІНИ В ПРОГНОЗУВАННІ РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНИХ ІНФІЛЬТРАТІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

Вивчено динаміку рівня прозапальних цитокінів IL-1 α , IL-1 β , IL-8 і TNF- α у 57 хворих, які перенесли операції з приводу гострого хірургічного захворювання черевної порожнини. Встановлено, що зниження рівня IL-1 β при одночасному збільшенні кількості IL-8 і TNF- α з високим ступенем достовірності свідчить про можливість виникнення запальних інфільтратів черевної порожнини із подальшим формуванням внутрішньочеревного абсцесу.

Ключові слова: внутрішньочеревні запальні ускладнення, інфільтрат черевної порожнини, післяопераційний період, цитокіни.

Останнім часом пильна увага приділяється вивченню так званих цитокінзалежних імунодефіцитів [1–4]. Загально визнано, що розв'язання запального процесу при гострих або загостренні хронічних запальних процесів, у тому числі у черевній порожнині, залежить від складних взаємодій цитокінів як системи, яка контролює процеси реалізації імунної і запальної реактивності організму [5]. До найбільш важливих факторів міжклітинної кооперації запального процесу відносяться цитокіни IL-1 α , IL-1 β , IL-8, фактор некрозу пухлин – TNF- α та деякі інші [6]. На сьогоднішній день існують лише поодинокі дослідження особливостей імунного статусу, в тому числі цитокінового профілю, у хворих хірургічного профілю [2, 7]. Зважаючи на важливу роль імунних порушень у патогенезі гнійно-запальних ускладнень, можна вважати доцільним і перспективним вивчення концентрації у сироватці крові прозапальних цитокінів та розробку раціональних підходів до корекції виявлених порушень.

Цитокіни являють собою інформаційні молекули, продуковані різними клонами лімфоцитів і макрофагів, вони забезпечують кооперацію і відповідь клітин в процесі реалізації їх функцій [4, 8, 9]. Основою патогенезу хірургічних інфекцій є запуск цитокінового каскаду, який включає, з одного боку, прозапальні цитокіни, з іншого – протизапальні медіатори. Баланс між двома опозитними групами визначає характер перебігу і результат гнійно-запальних захворювань. Відповідно управління цитокіновим балансом розглядається в даний час як нова мішень імунотерапевтичних впливів при лікуванні хворих

і прогнозування розвитку гнійної хірургічної патології. Проте практична реалізація і правильний вибір стратегії проведення імунокоригуючої терапії багато в чому утруднені через невирішеність деяких діагностичних питань [5].

В процесі розвитку імунної відповіді продукується велика кількість інтерлейкінів, які забезпечують надійність системи специфічного захисту і здійснюють взаємозв'язок між захисними і регулюючими системами організму. Цитокіни є сполучною ланкою між імунітетом, неспецифічною резистентністю та іншими процесами, які забезпечують захисні і репаративні функції організму [2, 7, 9, 10]. Дослідження їх динаміки при ризику виникнення гнійно-запальних ускладнень захворювань органів черевної порожнини допоможе спрогнозувати їх розвиток і своєчасно виконати необхідний комплекс профілактичних заходів, а вивчення рівня цитокінів у ході запального процесу допоможе передбачити результат захворювання [9]. У доступній нам літературі викладені результати дослідження цитокінів, але відсутній єдиний підхід до їх інтерпретації, не визначені найбільш інформативні з них для діагностики, а головне для прогнозування розвитку гнійних ускладнень, що було метою нашого дослідження.

Матеріал і методи. Була оцінена динаміка рівня прозапальних цитокінів IL-1 α , IL-1 β , IL-8 та TNF- α у 57 хворих, які перенесли операцію з приводу гострого хірургічного захворювання черевної порожнини. В залежності від перебігу післяопераційного періоду хворі були розподілені на дві групи: 1-ша (контрольна) – 20 пацієнтів з неускладненим перебігом після-

пераційного періоду; 2-га (основна) – 37 хворих, у яких в термін до 14 днів після операції розвинулися запальні інфільтрати черевної порожнини з можливим формуванням абсцесу. Було виконано дві серії досліджень рівня головних прозапальних цитокінів у пацієнтів обох груп.

Для визначення рівня названих цитокінів використовували набори реагентів ТОВ «Цитокини» (Санкт-Петербург) і фірми Biosource (Бельгія). Вимірювання проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою подвійних антитіл в двох лунках для кожної проби з одночасною постановкою семи стандартних розчинів з різними концентраціями цитокінів.

Результати та їх обговорення. Було встановлено, що рівень прозапальних цитокінів в процесі формування запальних інфільтратів черевної порожнини підвищувався практично на порядок. При цьому вже на самому початку захворювання медіатори імунної відповіді в крові пацієнтів вели себе неоднотипно. Так, у хворих 2-ї групи в перший день захворювання вміст ІЛ-1 β був у 1,5 раза менше ($p < 0,01$), а ІЛ-8 в 3 і TNF- α майже в 3 рази більше ($p < 0,01$), ніж у пацієнтів 1-ї групи. У той же час рівень ІЛ-1 α у хворих обох груп зазнавав приблизно однакові зрушення. На 7-му добу після операції у хворих з неускладненим післяопераційним періодом рівень ІЛ-1 α , ІЛ-1 β і TNF- α знижувався, залишаючись при цьому вище норми, тоді як рівень ІЛ-8 мав слабку тенденцію до підвищення ($p < 0,05$). При несприятливому перебігу захворювання вміст ІЛ-1 α в крові пацієнтів протягом періоду спостереження знижувався незначно, а ІЛ-1 β – продовжував падати. Рівень ІЛ-8 і TNF- α в умовах розвитку запального процесу знижувався. Всі досліджувані показники в цій групі на 7-й день були значно вищими ($p < 0,05$), ніж у хворих зі сприятливим перебігом захворювання.

Ступінь збільшення концентрації інформаційних молекул у крові хворих з гострими хі-

рургічними захворюваннями органів черевної порожнини може служити прогностичним критерієм у визначенні можливості розвитку гнійно-запальних ускладнень.

Виявлено, що прозапальні цитокіни реагують на запальний інфільтрат черевної порожнини, що формується, набагато раніше, ніж використовувалися в даний час традиційні показники лабораторної діагностики запального процесу (лейкоцитоз або лейкопенія; зсув лейкоцитарної формули вліво; зменшення чи збільшення формених елементів у лейкоцитарній формулі; кількість лімфоцитів Т і В, підвищення рівня молекул середньої маси та ін.) Рівень прозапальних цитокінів при гострій хірургічній патології черевної порожнини значно підвищується раніше появи клінічної картини у переважної кількості обстежених пацієнтів, що, на нашу думку, є достовірним критерієм ризику розвитку гнійно-запальних ускладнень. Це дозволяє говорити не тільки про діагностичну цінність прозапальних цитокінів, а й про те, що вони є важливим критерієм прогнозування розвитку гнійно-запальних ускладнень.

Помірне зниження рівня ІЛ-1 β і підвищення практично в 3 рази в порівнянні з контролем рівня ІЛ-8 і TNF- α у обстежених хворих є ознаками розвитку запальних інфільтратів черевної порожнини та формування післяопераційного абсцесу в черевній порожнині.

При ускладненому перебігу післяопераційного періоду у хворих після розтину гнійника рівень ІЛ-1 β у крові знижувався практично в 2 рази ($p < 0,05$), тоді як рівень ІЛ-8 різко зростав до (589 ± 29) пкг/мл. Рівень TNF- α до цього часу не змінювався, хоча і залишався значно вище норми. Таке співвідношення прозапальних цитокінів в крові хворих розцінювалося як лейкоцитарна депресія, що виражалось в пригніченні специфічного і неспецифічного захисту організму. Якщо врахувати, що при цьому одночасно зменшується вміст окремих популяцій Т-лімфоцитів, а також зростає секреція імуноглобулінів, і все

Динаміка вмісту прозапальних цитокінів у хворих, ($M \pm m$) пкг/мл

Цитокіни	Норма	1-ша група (n = 20)		2-га група (n = 37)	
		1-ша доба	7-ма доба	1-ша доба	7-ма доба
ІЛ-1 α	23 \pm 3	153 \pm 16*	92 \pm 11*	139 \pm 17*	111 \pm 16*
ІЛ-1 β	25 \pm 4	314 \pm 18*	262 \pm 17 [#]	223 \pm 12 [^]	167 \pm 14* ^{#^}
ІЛ-8	34 \pm 5	128 \pm 12*	198 \pm 24*	589 \pm 29 [^]	430 \pm 22 ^{#^}
TNF- α	55 \pm 4	371 \pm 29*	229 \pm 19*	893 \pm 39	746 \pm 29* [^]

Примітка. * $p < 0,01$ у порівнянні з нормою; [#] $p < 0,05$ у порівнянні з результатом попереднього дослідження; [^] $p < 0,05$ у порівнянні з 1-ю групою.

це відбувається на тлі розвитку гнійно-запального процесу, то з великою часткою ймовірності можна говорити, що в такій ситуації існує загроза генералізації процесу. Це ще один аргумент на користь призначення пацієнтам групи ризику імунomodуючих препаратів.

Висновки

Високоєфективним прогностичним і раннім діагностичним критерієм формування запальних інфільтратів черевної порожнини є рівень прозапальних цитокінів IL-1α, IL-1β, IL-8 і TNF-α. Зниження рівня IL-1β при одночасному збільшенні кількості IL-8 і TNF-α з високим ступенем достовірності свідчить про можливість виникнення запальних інфільтратів черевної порожнини із подальшим формуванням внутрішньочеревного абсцесу. При прогнозованому високому ризику комплексну медикаментозну терапію слід доповнювати імунокоректорами вторинного імунodefіциту.

Необхідно продовжити дослідження проти-запальних цитокінів з метою прогнозу перебігу гнійно-запальних процесів черевної порожнини та вирішити питання про імунокорекцію та імунomodуляцію.

Список літератури

1. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / А.Ф. Возианов, А.К. Бутенко, К.П. Зак. – К.: Наук. думка, 1998. – 313 с.
2. Зубарев П.Н. Антеградная эндолимфатическая инфузия антибиотиков в лечении внутрибрюшных инфильтратов и абсцессов / П.Н. Зубарев, Г.И. Синченко // Вестник хирургии им. Грекова. – 1988. – № 3. – С. 125–127.
3. О лечении аппендикулярного инфильтрата / М.В. Портной, Н.И. Царёв, Б.Ф. Братанчук, Ю.М. Шендриков // Вестник хирургии им. Грекова. – 1978. – № 7. – С. 23–26.
4. Орлов А.Н. Некоторые вопросы тактики лечения аппендикулярных и послеоперационных инфильтратов / А.Н. Орлов, В.М. Жуков // Значение гнойно-септических процессов в хирургии. – Красноярск, 1991. – С. 17–21.
5. The surgical infection society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations / J.E. Mazuski, R.G. Sawyer, A.B. Nathens [et al.] // Surg. Infect. – 2002. – № 3. – P. 175–233.
6. Ferrara A. Intraluminal release of serotonin, substance P, and gastrin in the canine small intestine / A. Ferrara, M. Zinner, B.M. Jaffe // Dig. Dis. Sci. – 1987. – Vol. 32, № 3. – P. 289–294.
7. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7–14.
8. Подоненко-Богданова А.П. Абсцессы и инфильтраты правой подвздошной области после аппендэктомии / А.П. Подоненко-Богданова, В.И. Бондарев // Хирургия. – 1980. – № 7. – С. 74–77.
9. Решетников Е.А. Дискуссионные вопросы диагностики и лечения хирургического сепсиса / Е.А. Решетников, Г.Ф. Шипилов, М.В. Чуванов // Хирургия. – 1999. – № 10. – С. 13–15.
10. Esmon C.T. Cell mediated events that control blood coagulation and vascular injury / C.T. Esmon // Review of Cell Biology. – 1993. – Vol 9. – № 1. – P. 47–51.

В.В. Бойко, И.В. Гусак, А.Н. Шевченко, И.А. Кулик
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТОВ
БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Изучена динамика уровня провоспалительных цитокінов IL-1α, IL-1β, IL-8 и TNF-α у 57 больных, перенесших операции по поводу острого хирургического заболевания брюшной полости. Установлено, что снижение уровня IL-1β при одновременном увеличении количества IL-8 и TNF-α с высокой степенью достоверности свидетельствует о возможности возникновения воспалительных инфильтратов брюшной полости с последующим формированием внутрибрюшного абсцесса.

Ключевые слова: внутрибрюшные воспалительные осложнения, инфильтрат брюшной полости, послеоперационный период, цитокины.

V.V. Boyko, I.V. Gusak, A.N. Shevchenko, I.A. Kulik
PROINFLAMMATORY CYTOKINES
IN PREDICTING THE DEVELOPMENT
OF INFLAMMATORY INFILTRATES
ABDOMINAL

The dynamics of proinflammatory cytokines IL-1α, IL-1β, IL-8 and TNF-α in 57 patients undergoing surgery for acute surgical diseases of the abdominal cavity. Found that, reduced IL-1β while increasing the amount of IL-8 and TNF-α with high confidence suggests the possibility of inflammatory infiltrates the abdomen followed by the formation of intra-abdominal abscess.

Key words: intra-abdominal inflammatory complications, infiltrate the abdomen, postoperative period, cytokines.

Поступила 12.10.12