Уровни цитокинов при распространенном гнойном перитоните и методы иммунокоррекции

Э. Т. Мамедова

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Levels of cytokines in extended purulent peritonitis and methods of immunocorrection

E. T. Mammadova

Azerbaijani Medical University, Baku

Реферат

Цель. Сравнительное изучение динамики секреции цитокинов при распространенном гнойном перитоните в послеоперационном периоде на фоне проведенной стандартной базисной терапии и ее комбинации с цитокинотерапией.

Материалы и методы. Определяли уровни провоспалительных цитокинов ИЛ–2, ИЛ–6, ИЛ–8 и ФНО– α в крови 97 больных с распространенным гнойным перитонитом разного генеза и различной степени тяжести. В зависимости от проводимой терапии пациенты были подразделены на две группы: 1-ю – 52 пациента, получавших стандартную базисную терапию, и 2-ю – 45 пациентов, которым дополнительно к стандартной базисной терапии была назначена цитокинотерапия.

Результаты. У больных 2-й группы уровни ИЛ–2, ИЛ–6, ИЛ–8 и ФНО– α были повышены в реактивной фазе в 2,1 ($p=0,035$), 2,4 ($p=0,002$), 2,0 ($p=0,004$) и 3,5 ($p=0,001$) раза соответственно; токсичной – в 5,1 ($p<0,001$), 5,6 ($p<0,001$), 2,4 ($p<0,001$) и 6,6 ($p<0,001$) раза соответственно; терминальной – в 8,7 ($p<0,001$), 8,7 ($p<0,001$), 4,7 ($p<0,001$) и 8,6 ($p<0,001$) раза соответственно по сравнению с контролем. На 10-й день после операции концентрация провоспалительных цитокинов значительно снижалась по сравнению с данными до операции.

Выводы. У всех больных с различными степенями тяжести распространенного гнойного перитонита до операции статистически значимо повышена концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ–2, ИЛ–6, ИЛ–8 и ФНО– α по сравнению с показателями здоровых лиц. Направленная иммунокоррекция с помощью сочетанной цитокинотерапии на фоне комплексных базисных лечебных мероприятий оказывает нормализующее действие на цитокиновый дисбаланс.

Ключевые слова: распространенный гнойный перитонит; провоспалительные цитокины; цитокинотерапия.

Abstract

Objective. Comparative studying of the cytokines secretion dynamics in extended purulent peritonitis in postoperative period on background of the standard basic therapy and its combination with cytokinotherapy.

Materials and methods. The levels of anti-inflammatory cytokines IL–2, IL–6, IL–8 and TNF– α in the blood of 97 patients, suffering extended purulent peritonitis of various genesis and various severity degree, were determined. Depending on kind of therapy conducted, the patients were divided into two Groups: the first one – 52 patients, obtaining standard basic therapy and the second – 45 patients, to whom cytokinotherapy was prescribed additionally to standard basic therapy.

Results. In the Group II patients the levels of IL–2, IL–6, IL–8 and TNF– α were raised significantly in reactive phase in 2.1 ($p=0.035$), 2.4 ($p=0.002$), 2.0 ($p=0.004$) and 3.5 ($p=0.001$) times, accordingly; toxic – in 5.1 ($p<0.001$), 5.6 ($p<0.001$), 2.4 ($p<0.001$) and 6.6 ($p<0.001$) times, accordingly; terminal – in 8.7 ($p<0.001$), 8.7 ($p<0.001$), 4.7 ($p<0.001$) and 8.6 ($p<0.001$) times, accordingly, comparing with control. On the tenth postoperative day the concentration of proinflammatory cytokines have lowered significantly in comparison to preoperative data.

Conclusion. In all the patients, owing various degrees of the extended purulent peritonitis severity, preoperatively a statistically significant raise of concentration of proinflammatory cytokines IL–2, IL–6, IL–8 and TNF– α , comparing with indices in healthy persons, was noted. Targeted immunocorrection, using combined cytokinotherapy on background of complex basic treatment measures, normalizes a cytokinic balance.

Keywords: extended purulent peritonitis; anti-inflammatory cytokines; cytokinotherapy.

Перитонит является одним из наиболее тяжелых и опасных осложнений острых хирургических заболеваний и травматических повреждений органов брюшной полости. Высокие смертность и частота возникновения данной патологии обуславливают ее большую медицинскую и социальную значимость. Несмотря на прогресс и успех современной хирургии, достижения антибактериальной, детоксикационной и инфузионной терапии, показатели смертности при перитоните за последние 20 – 30 лет

значительно не изменились. По данным разных авторов, средний показатель смертности при распространенном перитоните составляет 25 – 30% и резко возрастает при терминальной стадии, достигая 50 – 70% [1, 2].

В настоящее время перитонит рассматривается в динамике воспалительного процесса, который характеризуется выбросом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины стимулируют систематическое воспаление, тогда как проти-

вовоспалительные цитокины его подавляют и ускоряют заживление. Основными провоспалительными цитокинами, которые секретируются при травме брюшины, являются интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). Они действуют как эндогенные пирогены, повышают синтез вторичных медиаторов и других провоспалительных цитокинов как в макрофагах, так и в мезенхимальных клетках. При перитоните также повышаются уровни противовоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 α (ИЛ-1 α), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерлейкина-13 (ИЛ-13), антагонистов рецепторов ФНО- α [3 – 5].

При распространенном гнойном перитоните (РГП) активация клеток, продуцирующих цитокины, происходит под влиянием эндотоксинов, микроорганизмов и гипоксии. Нарушается контроль иммунной системы над секрецией цитокинов и других медиаторов воспаления. Это приводит к тому, что провоспалительные цитокины вместо защиты организма начинают оказывать деструктивное действие на ткани не только в очаге инфекции, но и в других органах, что при определенных условиях может привести к полиорганной недостаточности, сепсису и септическому шоку с смертельным исходом. Следовательно, именно состояние системы иммунитета является важным фактором, определяющим клинический исход перитонита, а возможность выведения пациента из критического состояния в значительной мере связана с нормализацией иммунной функции [6 – 10].

В последние годы были проведены глубокие научные исследования по разработке патогенетических методов иммунотерапии нарушений при РГП. Первые попытки специфического воздействия на иммунитет при гнойных процессах, в том числе при перитоните, относятся к началу прошлого века. Однако до сих пор использование иммунотерапевтических препаратов не является обязательным лечебным мероприятием у этих больных [2, 11].

Цель исследования: сравнительное изучение динамики секреции цитокинов при РГП в послеоперационном периоде на фоне проведенной стандартной базисной терапии и ее комбинации с цитокинотерапией.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 97 больных с РГП, получавших лечение в хирургической клинике Азербайджанского медицинского университета за период с 2012 по 2015 г.

Среди всех пациентов с РГП мужчин было 56 (57,7%), женщин – 41 (42,3%). Возраст больных колебался от 17 до 69 лет.

Чтобы ответить на вопрос о возникновении заболевания, мы проанализировали основные нозологии, результатом которых явился перитонит. У 44 больных нозологической причиной РГП был деструктивный аппендицит, у 23 – перфоративная язва желудка (n=9) и двенадцатиперстной кишки (n=14), у 11 – деструктивный холецистит,

у 15 – гинекологическая патология, у 4 – острая кишечная непроходимость. Распределение больных по стадии заболевания выглядело следующим образом: реактивная фаза – 16, токсичная – 72, терминальная – 9.

Все больные были оперированы в течение первых 6 ч с момента поступления в стационар. Объем операции определялся в зависимости от источника перитонита. После устранения источника перитонита оперативным путем всем больным проводили безаппаратную санацию брюшной полости, назоинтестинальную интубацию, дренирование брюшной полости четырьмя и более силиконовыми дренажами.

В зависимости от проводимой терапии больные были подразделены на две группы. В 1-ю группу вошли 52 пациента с РГП, получавших стандартную базисную терапию, во 2-ю – 45 пациентов с РГП, которым дополнительно к стандартной базисной терапии была назначена цитокинотерапия.

Лечение включало антибиотикотерапию, интенсивную инфузионную терапию, коррекцию гемодинамических, водно-электролитных нарушений, дезинтоксикацию, симптоматическую терапию. В случае необходимости осуществляли инотропную стимуляцию и аппаратную поддержку дыхательной деятельности. Объем и состав инфузионной терапии зависел от исходного состояния центральной и периферической гемодинамики, степени нарушения водно-электролитного баланса и компенсаторных возможностей миокарда. Антибиотикотерапию проводили сочетанием цефалоспоринов III, IV поколений с метронидазолом, фторхинолонов с метронидазолом либо карбапенемами. В общехирургическое отделение больных переводили после стабилизации жизненных функций и основных параметров метаболизма.

Контрольную группу составили 16 практически здоровых лиц.

Для оценки цитокинового статуса в крови всех больных были определены уровни ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α на 1-й, 5-й и 10-й день после операции. Концентрацию цитокинов устанавливали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов фирмы “Vector-Best” (Российская Федерация). Образцы исследовали с помощью микростриппового фотометра STAT FAX 303 Plus (США) при длине волны 450 нм.

Статистическая обработка материалов и результатов исследования проведена с помощью офисного пакета «Microsoft Office» программы «Exell-97». Статистическую значимость различий при нормальном распределении оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, в остальных случаях использовали непараметрический критерий Вилкоксона.

Результаты

Путем оценки цитокинового статуса выявлено, что при поступлении у всех больных с РГП уровни провоспалительных цитокинов значительно превышали соответствующие показатели практически здоровых лиц. Наибо-

лее высокие концентрации цитокинов были отмечены у больных в терминальной фазе заболевания.

Как видно из *табл. 1*, в реактивной фазе РГП у больных 1-й группы до операции было статистически значимо повышено содержание ИЛ-2 – в 2,1 раза, ИЛ-6 – в 3,5 раза, ИЛ-8 – в 2,0 раза, ФНО- α – в 3,9 раза. На 1-й день после операции на фоне базисной терапии отмечалось повышение концентрации ИЛ-2 – на 22,9%, ИЛ-6 – на 34,0%, ИЛ-8 – на 12,7%, ФНО- α – на 18,5% по сравнению с данными до операции. Повышение уровней ИЛ-2 и ИЛ-6 продолжалось до конца лечения. Так, на 5-й день содержание ИЛ-2 повышалось на 68,1%, ИЛ-6 – на 85,5%, а на 10-й день – соответственно в 2,1 и 2,6 раза. На 5-й день после операции уровень ИЛ-8 оставался в пределах дооперационных значений, а уровень ФНО- α повышался на 35,0%. На 10-й день уровни ИЛ-8 и ФНО- α понижались соответственно на 11,3 и 25,8% по сравнению с показателями до операции. На 10-й день после операции уровни ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α превышали контрольные значения соответственно в 4,3 ($p<0,001$), 6,8 ($p<0,001$) раза, на 57,9% ($p=0,002$) и в 2,4 ($p=0,001$) раза.

В реактивной фазе РГП у больных 2-й группы, которым, помимо базисной терапии, была проведена цитокинотерапия, до операции концентрация ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α была повышена соответственно в 2,1 ($p=0,035$), 2,4 ($p=0,002$), 2,0 ($p=0,004$) и 3,5 ($p=0,001$) раза по сравнению с контролем. На 1-й день после операции уровень ИЛ-2 повышался на 31,4%, ИЛ-6 – на 30,7% и ФНО- α – на 20,7% по отношению к данным до операции. При этом не выявлено значительных изменений в концентрации ИЛ-8. На 5-й день уровни ИЛ-2, ИЛ-8 и ФНО- α имели тенденцию к снижению по сравнению с дооперационными данными, а уровень ИЛ-6, наоборот, оставался повышенным. На 10-й день после операции наблюдалось значительное снижение концентрации провоспалительных цитокинов по сравнению с данными до операции: ИЛ-2 – на 39,6%, ИЛ-6 – на 29,3%, ИЛ-8 – на 42,1%, ФНО- α – в 2,5 раза. При этом уровни указанных цитокинов оставались выше по отношению к контролю: ИЛ-2 – на 25,5% ($p=0,281$), ИЛ-6 – на 93,7% ($p=0,003$), ИЛ-8 – на 15,3% ($p=0,302$), ФНО- α – на 42,4% ($p=0,067$).

В токсичной фазе РГП (*табл. 2*) у больных 1-й группы до операции также наблюдалось значительное повышение содержания ИЛ-2 – в 5,5 раза, ИЛ-6 – в 5,8 раза, ИЛ-8 – в 2,2 раза и ФНО- α – в 6,5 раза. На 1-й день после операции на фоне базисной терапии концентрация провоспалительных цитокинов повышалась: ИЛ-6 – на 27,4%, ИЛ-8 – на 20,7%, ФНО- α – на 26,2% по сравнению с данными до операции. Уровни цитокинов повышались до 5-го дня: ИЛ-2 – на 13,3%, ИЛ-6 – на 49,0%, ИЛ-8 – на 11,4% и ФНО- α – на 36,7%. На 10-й день уровень ИЛ-2 был повышен на 53,6%, ИЛ-6 – в 2,1 раза по сравнению с данными до операции, а уровни ИЛ-8 и ФНО- α снижались соответственно на 12,5% ($p=0,195$) и 28,6% ($p=0,002$). На 10-й день на фоне базисной терапии уровни цитокинов оставались повышенными по сравнению с кон-

трольными значениями: ИЛ-2 – в 8,4 ($p<0,001$), ИЛ-6 – в 12,3 ($p<0,001$), ИЛ-8 – в 2,0 ($p=0,001$) и ФНО- α – в 4,7 ($p<0,001$) раза.

В ходе проведенных нами исследований установлено, что до операции во 2-й группе больных с РГП в токсичной фазе заболевания концентрация ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α была повышена соответственно в 5,1 ($p<0,001$), 5,6 ($p<0,001$), 2,4 ($p<0,001$) и 6,6 ($p<0,001$) раза по сравнению с контролем. После лечения на 1-й день в этой группе наблюдалось повышение концентрации ИЛ-2 на 12,1%, ИЛ-6 – на 40,8%, ИЛ-8 – на 20,5% и ФНО- α – на 31,7% по отношению к данным до операции. На 5-й день уровни ИЛ-2, ИЛ-8 и ФНО- α снижались по сравнению с дооперационными показателями соответственно на 32,9% ($p=0,001$), 17,7% ($p=0,035$) и 46,3% ($p<0,001$). На 10-й день также наблюдалось статистически значимое снижение концентрации провоспалительных цитокинов: ИЛ-2 – в 2,3 раза, ИЛ-6 – на 36,9%, ИЛ-8 – на 39,4%, ФНО- α – в 3,1 раза по сравнению с данными до операции. Несмотря на это, на 10-й день уровни этих цитокинов оставались выше по отношению к контролю: ИЛ-2 – в 2,3 раза ($p<0,001$), ИЛ-6 – в 3,6 раза ($p<0,001$), ИЛ-8 – на 43,7% ($p<0,001$), а ФНО- α – в 2,2 раза ($p<0,001$).

В терминальной фазе РГП (*табл. 3*) у больных 1-й группы до операции также наблюдалось статистически значимое повышение содержания ИЛ-2 – в 8,7 раза, ИЛ-6 – в 8,7 раза, ИЛ-8 – в 4,7 раза и ФНО- α – в 8,6 раза. На фоне базисной терапии на 1-й день после операции уровни ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α почти не изменились по сравнению с данными до операции. На 5-й день концентрация ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α повышалась. На 10-й день концентрация ИЛ-2 и ИЛ-6 повышалась на 39,6 и 32,4% соответственно, в то время как уровень ФНО- α снизился на 19,1%. На протяжении лечения выявлено статистически незначимое снижение концентрации ИЛ-8: на 1-й день – на 23,2%, на 5-й – на 34,2%, а на 10-й – на 41,7% по сравнению с данными до операции. На 10-й день на фоне базисной терапии уровни цитокинов оставались повышенными по сравнению с контрольными значениями: ИЛ-2 – в 12,2 ($p=0,009$), ИЛ-6 – в 11,5 ($p=0,009$), ИЛ-8 – в 2,7 ($p=0,009$) и ФНО- α – в 7,0 ($p=0,009$) раза.

У больных с РГП 2-й группы в терминальной фазе заболевания до операции было выявлено значительное повышение уровней ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α соответственно в 9,4, 9,3, 4,8 и 9,8 раза по сравнению с контролем. После лечения на 1-й день уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α значительно не изменились по отношению к данным до операции, а концентрация ИЛ-8 снизилась статистически значимо на 22,0%. На 5-й день наблюдалось снижение уровней ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α по сравнению с показателями до операции соответственно на 33,5% ($p=0,068$), 21,6% ($p=0,715$), 41,8% ($p=0,068$) и 39,0% ($p=0,068$). На 10-й день концентрация этих цитокинов значительно уменьшилась: ИЛ-2 – в 2,3 раза, ИЛ-6 – на 36,9%, ИЛ-8 – на 39,4%, ФНО- α – в 3,1 раза по сравнению с данными до операции. При

Таблиця 1. Динаміка секреції цитокінів у больових с рГП в реактивній фазі на фоні базисної терапії (1-я група) і її соєднання с цитокіноотерапії (2-я група)

Показатели и сроки их определения	Группы	n	$\bar{x}$	σ	$\pm m$	95% ДИ		мин.	макс.	p	p_1	p_w
						ВП	НП					
ИЛ-2 До операции	Контрольная	12	3,4	1,5	0,4	2,4	4,4	1,8	6,1			
	1-я	8	7,1	2,1	0,7	5,3	8,8	2,7	9,4	0,003		
	2-я	6	7,1	3,9	1,6	3,0	11,2	2,9	12,5	0,035	0,897	
	После операции, день											
	1-й	8	8,7	4,6	1,6	4,8	12,5	2,9	15,4	0,007		0,237
	2-я	6	9,3	4,7	1,9	4,3	14,3	3,5	17,9	0,003	0,699	0,463
5-й	1-я	8	11,9	5,4	1,9	7,3	16,4	4,8	20,5	<0,001		0,069
	2-я	6	6,5	4,3	1,8	2,0	11,0	2,7	14,6	0,055	0,051	0,599
	1-я	8	14,5	6,4	2,3	9,1	19,9	5,6	26,7	<0,001		0,025
	2-я	6	4,3	2,2	0,9	2,0	6,5	2,4	8,5	0,281	0,003	0,225
	ИЛ-6											
	Контрольная	12	2,1	0,7	0,2	1,7	2,6	0,8	3,6			
До операции	1-я	8	5,5	2,3	0,8	3,6	7,4	2,8	9,4	0,001		
	2-я	6	5,8	3,2	1,3	2,4	9,2	2,7	11,8	0,002	0,948	
	После операции, день											
	1-я	8	7,4	3,9	1,4	4,2	10,6	3,1	15,5	<0,001		0,263
	2-я	6	7,6	5,5	2,3	1,8	13,4	2,9	18,3	0,001	0,897	0,249
	1-я	8	10,2	4,3	1,5	6,6	13,8	4,2	17,0	<0,001		0,058
5-й	2-я	6	6,9	4,4	1,8	2,3	11,4	3,1	15,0	0,001	0,121	0,249
	1-я	8	14,4	7,4	2,6	8,2	20,7	3,5	23,9	<0,001		0,036
	2-я	6	4,1	1,3	0,5	2,7	5,5	2,3	5,6	0,003	0,033	0,046
	ИЛ-8											
	Контрольная	12	35,2	10,0	2,9	28,8	41,5	17,6	45,1			
	1-я	8	62,6	14,4	5,1	50,6	74,7	39,6	79,6	0,001		
После операции, день	2-я	6	70,1	16,8	6,9	52,4	87,7	40,8	86,0	0,004	0,302	
	1-я	8	70,6	18,3	6,5	55,3	85,9	40,8	85,7	0,001		0,401
	2-я	6	74,7	18,2	7,4	55,6	93,8	41,7	89,8	0,004	0,519	0,753
	1-я	8	64,8	16,4	5,8	51,0	78,5	39,5	85,4	0,001		0,889
	2-я	6	48,4	13,3	5,4	34,4	62,3	30,7	64,3	0,049	0,071	0,075
	1-я	8	55,6	11,6	4,1	45,8	65,3	29,6	67,3	0,002		0,208
10-й	2-я	6	40,6	10,6	4,3	29,4	51,7	20,4	50,3	0,302	0,014	0,046
	ФНО- α											
	Контрольная	12	4,4	1,6	0,5	3,4	5,4	2,8	7,6			
	1-я	8	14,4	3,5	1,2	11,5	17,3	11,4	20,3	<0,001		
	2-я	6	15,4	2,6	1,1	12,6	18,1	10,3	18,0	0,001	0,604	
	После операции, день											
До операции	1-я	8	17,1	4,8	1,7	13,1	21,1	12,2	28,0	<0,001		0,123
	2-я	6	18,6	10,5	4,3	7,5	29,6	12,9	39,9	0,001	0,477	0,917
	1-я	8	19,5	5,1	1,8	15,2	23,8	15,1	31,0	<0,001		0,093
	2-я	6	12,8	3,8	1,6	8,8	16,9	10,1	20,5	0,001	0,020	0,249
	1-я	8	10,7	4,3	1,5	7,1	14,3	5,1	18,6	0,001		0,093
	10-й	6	6,3	2,2	0,9	3,9	8,6	3,4	9,3	0,067	0,053	0,028

Примечание. n – число пациентов; ДИ – доверительный интервал; ВП – верхний предел; НП – нижний предел; мин. – минимальное значение; макс. – максимальное значение; р – по сравнению с контролем; p_1 – по сравнению с показателями в 1-й группе; p_w – по сравнению с данными до операции. То же в табл. 2, 3.

Таблиця 2. Динаміка секретини цитокінов у больових с РГП в токсичній фазі на фоні базисної терапії (1-я група) і її поєднання з цитокінолітиками (2-я група)

Показатели и сроки их определения	Группы	n	$\bar{x}$	σ	$\pm m$	95% ДИ		мин.	макс.	p	p ₁	p ₂
До операции	ИЛ-2											
	Контрольная	12	3,4	1,5	0,4	2,4	4,4	1,8	6,1			
	1-я	22	18,6	4,7	1,0	16,5	20,6	8,3	24,6	<0,001		
	2-я	23	17,4	5,8	1,2	14,9	19,9	6,9	28,3	<0,001	0,388	
После операции, день												
	1-й	21	18,6	4,7	1,0	16,4	20,7	7,2	26,4	<0,001		0,889
	2-й	22	19,5	4,9	1,0	17,3	21,7	11,2	28,6	<0,001	0,473	0,314
	1-й	21	21,0	6,1	1,3	18,3	23,8	7,8	34,9	<0,001	<0,001	0,095
5-й												
	2-й	21	11,7	2,4	0,5	10,6	12,8	7,6	15,0	<0,001	<0,001	0,001
	1-й	21	28,5	7,9	1,7	24,9	32,1	13,8	42,4	<0,001	<0,001	<0,001
	2-й	21	7,7	2,2	0,5	6,7	8,7	3,6	11,4	<0,001	<0,001	<0,001
ИЛ-6												
	Контрольная	12	2,1	0,7	0,2	1,7	2,6	0,8	3,6			
	1-я	22	12,3	3,8	0,8	10,6	14,0	4,0	17,9	<0,001		
	2-я	23	12,0	3,1	0,7	10,6	13,3	6,6	18,0	<0,001	0,447	
До операции												
	1-й	21	15,7	6,1	1,3	12,9	18,5	2,2	27,1	<0,001		0,039
	2-й	22	16,8	4,6	1,0	14,8	18,9	9,8	27,1	<0,001	0,498	0,002
	1-й	21	18,4	5,7	1,3	15,8	21,0	6,4	27,4	<0,001	<0,001	0,002
5-й												
	2-й	21	10,6	2,1	0,5	9,6	11,6	5,5	14,8	<0,001	<0,001	0,058
	1-й	21	26,0	6,5	1,4	23,0	28,9	14,0	38,8	<0,001	<0,001	<0,001
	2-й	21	7,5	1,9	0,4	6,7	8,4	3,5	10,4	<0,001	<0,001	<0,001
ИЛ-8												
	Контрольная	12	35,2	10,0	2,9	28,8	41,5	17,6	45,1			
	1-я	22	79,0	31,4	6,7	65,1	93,0	29,5	145,7	<0,001		
	2-я	23	83,5	24,5	5,1	72,9	94,0	44,0	140,2	<0,001	0,352	
До операции												
	1-й	21	95,4	24,4	5,3	84,3	106,5	44,3	148,4	<0,001		0,079
	2-й	22	100,6	27,1	5,8	88,6	112,6	57,7	154,7	<0,001	0,706	0,058
	1-й	21	88,0	25,5	5,6	76,4	99,6	48,8	143,4	0,001		0,414
5-й												
	2-й	21	68,7	19,9	4,3	59,6	77,7	35,5	104,1	0,001	0,015	0,035
	1-й	21	69,2	25,8	5,6	57,4	80,9	9,0	98,2	0,001		0,198
	2-й	21	50,5	9,9	2,2	46,1	55,0	32,5	70,0	<0,001	0,001	<0,001
ФНО- α												
	Контрольная	12	4,4	1,6	0,5	3,4	5,4	2,8	7,6			
	1-я	22	28,7	9,7	2,1	24,4	33,0	5,1	47,0	<0,001		
	2-я	23	29,2	5,5	1,1	26,8	31,5	19,7	39,8	<0,001	0,812	
До операции												
	1-й	21	36,2	8,1	1,8	32,5	39,9	24,6	54,1	<0,001		0,030
	2-й	22	38,4	9,1	1,9	34,4	42,4	19,7	57,0	<0,001	0,369	0,001
	1-й	21	39,2	13,3	2,9	33,2	45,3	17,2	58,7	<0,001	<0,001	0,011
5-й												
	2-й	21	15,7	3,0	0,7	14,3	17,1	9,7	20,3	<0,001	<0,001	<0,001
	1-й	21	20,5	5,7	1,2	17,9	23,1	9,2	29,4	<0,001	<0,001	0,002
	2-й	21	9,5	2,3	0,5	8,5	10,6	5,7	13,9	<0,001	<0,001	<0,001

Таблиця 3. Динаміка секреції цитокінів у больових с РГП в термінальній фазі на фоні базисної терапії (1-я група) і її сочетанія с цитокіноотерапії (2-я група)

Показатели и сроки их определения	Группы	n	$\bar{x}$	σ	$\pm m$	95% ДИ		мин.	макс.	p	p_i	p_w
						ВП	НП					
ИЛ-2 До операции	Контрольная	12	3,4	1,5	0,4	2,4	4,4	1,8	6,1			
	1-я	4	29,7	17,2	8,6	2,3	57,0	12,9	48,9	0,004		
	2-я	5	31,8	14,6	6,5	13,7	50,0	13,7	50,5	0,002	0,624	
	1-я	3	29,9	13,2	7,6	0,0	62,6	14,9	39,4	0,009		0,109
	2-я	5	35,1	11,0	4,9	21,4	48,7	15,5	41,3	0,002	0,180	0,500
5-й После операции, день	1-я	3	36,3	18,8	10,9	0,0	83,0	14,8	49,5	0,009		0,109
	2-я	4	21,2	7,4	3,7	9,4	33,0	10,7	26,8	0,004	0,280	0,068
	1-я	3	41,4	20,9	12,1	0,0	93,4	17,6	56,7	0,009		0,109
	2-я	4	16,3	5,2	2,6	8,1	24,5	9,4	20,5	0,004	0,157	0,068
	ИЛ-6											
До операции	Контрольная	12	2,1	0,7	0,2	1,7	2,6	0,8	3,6			
	1-я	4	18,5	14,3	7,2	0,0	41,3	8,6	39,5	0,004		
	2-я	5	19,6	12,6	5,6	3,9	35,2	9,6	40,7	0,002	0,624	
	1-я	3	20,3	10,7	6,2	0,0	46,9	10,1	31,5	0,009		0,109
	2-я	5	21,6	9,1	4,1	10,3	32,9	10,9	33,5	0,002	0,655	0,500
5-й После операции, день	1-я	3	19,2	10,1	5,8	0,0	44,4	11,5	30,7	0,009		0,109
	2-я	4	15,4	8,3	4,1	2,2	28,5	6,2	23,6	0,004	0,480	0,715
	1-я	3	24,4	13,0	7,5	0,0	56,7	16,2	39,4	0,009		0,109
	2-я	4	12,5	7,2	3,6	1,1	24,0	5,3	21,7	0,004	0,157	0,465
	ИЛ-8											
До операции	Контрольная	12	35,2	10,0	2,9	28,8	41,5	17,6	45,1			
	1-я	4	164,9	93,9	47,0	15,4	314,4	84,5	290,5	0,004		
	2-я	5	169,7	78,4	35,1	72,3	267,1	91,2	296,4	0,002	0,806	
	1-я	3	126,7	78,7	45,5	0,0	322,2	70,8	216,7	0,009		1,000
	2-я	5	132,4	55,8	25,0	63,0	201,7	80,7	224,6	0,002	0,456	0,043
5-й После операции, день	1-я	3	108,6	66,4	38,3	0,0	273,4	69,7	185,2	0,009		0,285
	2-я	4	98,7	45,1	22,5	27,0	170,4	55,5	154,6	0,004	0,724	0,068
	1-я	3	96,2	41,5	23,9	0,0	199,2	54,6	137,5	0,009		0,109
	2-я	4	68,6	18,9	9,5	38,5	98,7	40,4	80,3	0,021	0,289	0,068
	ФНО- α											
До операции	Контрольная	12	4,4	1,6	0,5	3,4	5,4	2,8	7,6			
	1-я	4	38,0	15,6	7,8	13,1	62,9	22,5	56,4	0,004		
	2-я	5	43,1	15,5	6,9	23,9	62,4	23,1	60,8	0,002	0,624	
	1-я	3	39,2	17,4	10,1	0,0	82,6	24,3	58,4	0,009		0,109
	2-я	5	41,3	7,4	3,3	32,1	50,5	29,9	49,3	0,002	0,655	0,686
5-й После операции, день	1-я	3	43,3	23,0	13,3	0,0	100,4	29,1	69,8	0,009		0,109
	2-я	4	26,3	8,6	4,3	12,6	40,0	18,9	38,7	0,004	0,157	0,068
	1-я	3	30,7	19,8	11,4	0,0	79,9	10,1	49,6	0,009		1,000
	2-я	4	18,3	8,2	4,1	5,2	31,4	9,4	27,4	0,004	0,289	0,068
	10-й											

этом уровни перечисленных цитокинов оставались выше контрольных значений: ИЛ-2 – в 4,8 ($p=0,004$), ИЛ-6 – 5,9 ($p=0,004$), ИЛ-8 – в 2,0 ($p=0,004$), ФНО- α – в 4,2 ($p=0,004$) раза.

Обсуждение

Как известно, ИЛ-2 играет центральную роль в регуляции клеточного иммунитета. Он вырабатывается активированными CD4+ Т-лимфоцитами, трансформированными Т- и В-клетками, лейкоцитарными лимфоцитарными активированными и натуральными киллер-клетками. Этот цитокин вызывает антигенную неспецифическую пролиферацию всех популяций Т-лимфоцитов и является фактором роста всех киллерных клеток. ИЛ-2 участвует в развитии септического шока, он усиливает проницаемость кишечной стенки и способствует вовлечению кишечной микрофлоры в септический процесс [9, 11, 12].

ИЛ-6 является плеiotропным интерлейкином и, что интересно, действует как провоспалительный и противовоспалительный цитокин. Этот цитокин секретируется Т-клетками и макрофагами в ответ на специфические микробные молекулы, называемые патоген-ассоциированными молекулярными структурами. Проведенные ранее исследования показали высокий уровень ИЛ-6 у пациентов, которые умерли от тяжелого сепсиса, что позволяет предположить, что ИЛ-6 является ключевым цитокином в патофизиологии тяжелого сепсиса. Кроме того, было обнаружено, что повышенный уровень ИЛ-6 связан с самым высоким риском смертности у пациентов с сепсисом, поэтому его уровни в плазме могут иметь прогностическую ценность для пациентов в критическом состоянии [8, 13, 14].

ИЛ-8 принадлежит к семейству хемокинов, продуцируется макрофагами и другими типами клеток, включая эпителиальные и эндотелиальные клетки. Он является одним из основных медиаторов воспалительного ответа и его основная функция – индукция хемотаксиса в клетках-мишенях, например, нейтрофилах, гранулоцитах. ИЛ-8 служит химическим сигналом, который привлекает нейтрофилы к месту воспаления, и поэтому он также известен как хемотаксический фактор нейтрофилов. Имеются данные о том, что ИЛ-8 является наиболее прогностическим фактором смерти у пациентов с сепсисом, следовательно, ИЛ-8 может играть немаловажную роль в развитии перитонита [10, 15].

ФНО- α , стимулируя острофазовую реакцию, связанную с системным воспалением, индуцирует апоптоз клеток и ингибирует онкогенез и репликацию вирусов. В различных исследованиях подтверждено, что уровень этого цитокина в плазме значительно увеличивается у пациентов с сепсисом. Интенсивность местной воспалительной реакции в зоне инфицирования зависит от концентрации ФНО- α , продукта фагоцитарной активности макрофагов, который стимулирует высвобождение противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8).

ИЛ-2 усиливает выработку ФНО- α , вызывающего дополнительную активацию макрофагов. Кроме этого, ФНО- α стимулирует формирование кортико-адреналового гормонального каскада, который интенсифицирует местную воспалительную реакцию. В исследовании, проведенном в отделении интенсивной терапии, установлено, что уровни ФНО- α в плазме у пациентов с септическим шоком были высокими, однако корреляции между уровнем цитокина и тяжестью сепсиса не выявлено [13, 16, 17].

В нашем исследовании у больных с РГП 1-й группы изначально отмечалось резкое повышение концентрации ИЛ-2 и ИЛ-6 на фоне стандартной базисной терапии. Хирургическое вмешательство на фоне стандартной базисной терапии у этих больных при всех степенях РГП не привело к нормализации уровня цитокинов крови. В послеоперационном периоде начиная с 5-х суток, несмотря на тенденцию к нормализации всех изучаемых иммунных параметров, ни один из них не достиг контрольного значения. У данной группы больных на 10-е сутки послеоперационного периода тоже продолжалось повышение цитокинов, хотя базисная терапия в некоторой степени дала возможность регулировать их секрецию с тенденцией к нормализации.

У больных с РГП 2-й группы цитокиноterapia, проведенная в дополнение к стандартной базисной терапии, оказала положительное влияние на показатели цитокинового профиля. Она способствовала нормализации содержания всех изучаемых провоспалительных цитокинов, особенно в реактивной фазе заболевания, на 5-е и 10-е сутки после операции. В обеих группах отмечалось наибольшее снижение концентрации ИЛ-8 и ФНО- α .

Как видно из полученных результатов, у больных с РГП до операции наблюдается глубокий дисбаланс цитокиновой регуляции, который свидетельствует о значительном напряжении защитных сил организма при этой патологии. У всех больных с различными степенями тяжести РГП до операции выявляется достоверное повышение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α по сравнению с показателями здоровых лиц. Эти цитокины могут служить маркерами для диагностики и мониторинга сепсиса и тяжести воспалительного процесса при перитоните.

Таким образом, исследование уровней провоспалительных цитокинов у больных с РГП в целом позволяет оценить тяжесть состояния больных и разработать тактику лечения заболевания. Цитокиноterapia, включенная в комплексное лечение РГП, предупреждает дальнейшее развитие воспалительного процесса в брюшной полости и может оказаться высокоэффективной в плане ускорения устранения дисфункции иммунной системы и дисбаланса цитокинового статуса.

Выводы

РГП характеризуется развитием дисбаланса в цитокиновом профиле, степень которого зависит от тяжести перитонита. Хирургическое вмешательство на фоне обще-

принятой базисной терапии позволяет в некоторой степени устранить имеющийся дисбаланс в цитокиновом профиле. Направленная иммунокоррекция с помощью сочетанной цитокинотерапии на фоне комплексных базисных лечебных мероприятий оказывает нормализующее действие на функционирование иммунной системы благодаря коррекции цитокинового дисбаланса и значительно снижает интенсивность генерализованного воспалительного процесса в брюшной полости.

Подтверждение

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

References

1. Styazhkina SN, Ovechkina IA, Shakirova LC, Khabibullina GF. Peritonitis in modern abdominal surgery. International scientific review. 2017;(4): 98–102. Russian.
2. Kosinets VA. Pathogenetic aspects of complex treatment of patients with widespread purulent peritonitis. Bulletin of Vitebsk State Medical University. 2014;13(4):63–9. Russian.
3. Lazarev SM, Gamzatov KhA. The role of cytokines in the development and treatment of peritonitis. Bulletin of surgery named after I. I. Grekov. 2008;167(5):109–13. Russian.
4. Soukovatich BS, Blinkov YuYu, Frolova OG. Mechanisms of the diffuse peritonitis development. Bulletin of experimental and clinical surgery. 2012;5(2):470–8. Russian. doi: 10.18499/2070–478X–2012–5–2–470–478.
5. Hall JC, Heel KA, Papadimitriou JM, Platell C. The pathobiology of peritonitis. Gastroenterology. 1998 Jan;114(1):185–96. doi: 10.1016/s0016–5085(98)70646–8. PMID: 9428232.
6. Chaudhry H, Zhou J, Zhong Y, Ali MM, McGuire F, Nagarkatti PS, et al. Role of cytokines as a double-edged sword in sepsis. In Vivo. 2013 Nov–Dec;27(6):669–84. PMID: 24292568; PMCID: PMC4378830.
7. Badiu DC, Paunescu V, Aungurenci A, Pasarica D. Proinflammatory cytokines in peritonitis. J Med Life. 2011 May 15;4(2):158–62. Epub 2011 May 25. PMID: 21776298; PMCID: PMC3124274.
8. Chepurnyh EE, Shurygina IA, Shaulskaja ES, Shurygin MG. Role of cytokines in the pathogenesis of diffuse bacterial peritonitis. Acta Biomedica Scientifica. 2016;1(4):177–82. Russian. doi: 10.12737/23029.
9. Riché F, Gayat E, Collet C, Matéo J, Laisné MJ, Launay JM, et al. Local and systemic innate immune response to secondary human peritonitis. Crit Care. 2013 Sep 12;17(5):R201. doi: 10.1186/cc12895. PMID: 24028733; PMCID: PMC4057228.
10. Gadzhiev NJ. Immune status, cytokine profile and endogenous intoxication in patients with diffuse peritonitis. Surgery of Ukraine. 2012;4:67–75. Russian.
11. Hajiyev NJ, Klimova EM, Nasirov MY, Sushkov SV, Drozdov LA. The dynamics of cytokines in patients with generalized peritonitis. Transbaikalian Medical Bulletin. 2012;(2):106–10. Russian.
12. Boyman O, Sprent J. The role of interleukin–2 during homeostasis and activation of the immune system. Nat Rev Immunol. 2012 Feb 17;12(3):180–90. doi: 10.1038/nri3156. PMID: 22343569.
13. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets--an updated view. Mediators Inflamm. 2013;2013:165974. doi: 10.1155/2013/165974. Epub 2013 Jun 18. PMID: 23853427; PMCID: PMC3703895.
14. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL–6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014 Sep 4;6(10):a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295. PMID: 25190079; PMCID: PMC4176007.
15. Betjes MG, Visser CE, Zemel D, Tuk CW, Struijk DG, Krediet RT, et al. Intraperitoneal interleukin–8 and neutrophil influx in the initial phase of a CAPD peritonitis. Perit Dial Int. 1996 Jul–Aug;16(4):385–92. PMID: 8863332.
16. Chu WM. Tumor necrosis factor. Cancer Lett. 2013 Jan 28;328(2):222–5. doi: 10.1016/j.canlet.2012.10.014. Epub 2012 Oct 22. PMID: 23085193; PMCID: PMC3732748.
17. Suliman MA, Khalil FM, Alkindi SS, Pathare AV, Almadhani AA, Soliman NA. Tumor necrosis factor– α and interleukin–6 in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. World J Gastrointest Pathophysiol. 2012 Oct 15;3(5):92–8. doi: 10.4291/wjgp.v3.i5.92. PMID: 23515243; PMCID: PMC3602440.

Надійшла 15.09.2020