

6. Тимурбулатов В.М., Хуафин С.Н., Гаттаров И.Х. и др. // Вестн. хир. 1999. №6. С. 36-39.
7. Торопов Ю.Д. // Клин. хир. 1984. №2. С. 15-19.
8. Шальков Ю.Л. // Вестн. хир. им. Н.И. Грекова. 1996. Т.155, №5. С. 99-102.

9. Brill A.L., Nezhat F., Nezhat C.H. et al. // Obstet Gynecol. 1995. №6. P. 269-272.
10. Diamond M.P., Daniell J.F., Feste J. et al. // Fertil Steril. 1987. №47. P. 864-866.



УДК 616. 346.2 - 002 : 615. 37

Б.И. Кузник, Х.Р. Абдулаев, И.Д. Лиханов, М.Н. Цыбиков, Н.Н. Цыбиков

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИММУНИТЕТА И УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ АППЕНДИЦИТОМ

Читинская государственная медицинская академия; ГУЗ «Областная клиническая больница»; ФГУ «321-й Окружной военный клинический госпиталь», г. Чита

До последнего времени настоящим бедствием хирургических стационаров является высокая частота гнойно-воспалительных осложнений, составляющая, по данным различных авторов, от 5 до 43% [1-6]. Более того, хирургическая инфекция является основным видом послеоперационных осложнений и главной причиной летальных исходов [4, 6, 8, 11]. Применение современных антибактериальных препаратов способствует снижению гнойно-воспалительных осложнений и уменьшению летальности, однако приводит к резкому угнетению иммунитета, что является одной из основных причин возникновения рецидива заболевания [5, 7-10].

Вместе с тем, до сих пор не разработаны критерии, позволяющие решать вопрос, в каких случаях при возникновении операционной травмы следует ожидать появления гнойно-воспалительных осложнений.

Для решения поставленной задачи мы решили изучить показатели иммунограммы и содержание основных провоспалительных цитокинов (IL-1 α и β , IL-8 и TNF α) у больных как с неосложненным, так и осложнившимся гнойной инфекцией острым аппендицитом.

Методы исследования

Нами изучено состояние клеточного и гуморального иммунитета, а также содержание основных провоспалительных цитокинов у 22 больных острым аппендицитом, которые в зависимости от течения послеоперационного периода были разделены на две группы: 1 группа — 12 пациентов с неосложненным течением; 2 группа — 10 чел. с нагноением операционной раны. Все больные получали традиционную антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра действия (ампициллин по 1 г 4 раза в сут либо пенициллин по 1 млн ед. 6 раз в сут) и симптоматическое лечение.

Подсчет общего числа лейкоцитов проводили стандартным методом в камере Горяева. Мазки крови фик-

Резюме

У больных с неосложненным и в дальнейшем осложненным течением острого аппендицита существенных различий в состоянии клеточного и гуморального иммунитета в первый день заболевания не выявлено. Вместе с тем, у больных с развитием в дальнейшем нагноения операционной раны особенно резко повышалось содержание IL-8 и TNF α . Увеличение концентрации указанных провоспалительных цитокинов является прогностическим признаком развития гнойных осложнений.

B.I. Kuznik, H.R. Abdulaev, I.D. Lihanov,
M.N. Tsibikov, N.N. Tsibikov

PROGNOSTIC VALUE OF IMMUNITY AND THE LEVEL OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH APPENDICITIS

Chita State Medical Academy, Chita

Summary

Patients with not complicated and with later complicated course of appendicitis did not have essential changes in the condition of cellular and humoral immunity on the first day of the disease. At the same time, patients developing suppuration of operational wound high levels of IL-8 and TNF α were noted. Increase of concentration of specified pro-inflammatory cytokines is prognostic factor of purulent complications development.

сировали метанолом в течение 10 мин и окрашивали по Романовскому-Гимза. Субпопуляции лимфоцитов определяли методом непрямой поверхностной иммунофлуоресценции. Иммуноглобулины классов А, М, G у больных исследовали методом радиальной иммуно-

диффузии. В качестве образца для сравнения использовали стандартные сыворотки с известным содержанием иммуноглобулинов. Для определения концентрации цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО α , ИФ α , ИФ γ) использовали наборы реагентов ТОО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург). Измерение уровня цитокинов проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Мы обращаем внимание на то, что в 1 группе исследования иммунограммы проводились в день поступления больного сразу после операции и через 10 дн. после проведения операции. Во 2 группе (с осложненным течением) определение иммунологических показателей осуществляли в день поступления больного и на 10 дн. после проведения повторной операции.

В качестве контроля аналогичные наблюдения осуществлены на практически здоровых людях — добровольцах в возрасте от 18 до 25 лет.

Все полученные данные обработаны методом вариационной статистики для связанных и не связанных между собой наблюдений, а также вычислен показатель достоверности различий (P). С этой целью использовалась программа Microsoft Excel 2000.

Результаты и обсуждение

Четких различий в состоянии больных при поступлении в 1 и 2 группах не было. Общее состояние пациентов расценивалось как удовлетворительное. Температура тела нормализовалась у всех больных на 2 сут после опера-

ции. В 1 группе операционная рана заживала первичным натяжением, швы снимались на 7-8 сут.

У больных 2 группы (с нагноением операционной раны) на 5-6 сут вновь повышалась температура тела до субфебрильных цифр, появлялись боли в области рубца и гиперемия кожи вокруг него. Производилось вскрытие гнойных полостей, туалет ран, промывание растворами антисептиков, дренирование салфетками с водорастворимыми мазями («Левомиколь», «Левосин»). В дальнейшем антибактериальная терапия проводилась с учетом чувствительности выделенных возбудителей при посеве гнойного отделяемого. Раны по мере их очищения заживали вторичным натяжением самостоятельно либо с наложением вторичных швов.

Установлено, что у больных с неосложненным течением острого аппендицита в первые сутки после операции отмечалось незначительное увеличение числа лейкоцитов, снижение Т-лимфоцитов (CD3+) и увеличение количества В-лимфоцитов (CD22+) (табл. 1). К 10 дн. после операции у пациентов 1 группы снижалось общее количество лейкоцитов. Относительное и абсолютное число лимфоцитов значимым изменениям не подвергалось. В то же время отмечалось увеличение количества клеток, несущих маркер CD3+, до нормы. Полученные данные позволяют считать, что у больных острым аппендицитом с неосложненным послеоперационным периодом к 10 дн., по сравнению с первым исследованием, наблюдалось восстановление показателей клеточного иммунитета. Что касается иммуноглобулинов, то содержание их как

Таблица 1

Состояние клеточного, гуморального иммунитета и ЦИК у больных с острым аппендицитом (традиционная терапия) (M \pm m)

Исследуемые показатели	Здоровые, n=30		Больные острым аппендицитом			
	1	2	неосложненное течение, n=12		осложненное течение, n=10	
			1	2	1	2
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	6,8 \pm 0,8	6,4 \pm 0,76; p ₂ >0,05	8,8 \pm 0,5; p ₁ <0,05	7,0 \pm 0,5 p ₁ >0,05; p ₂ <0,05	8,7 \pm 0,63 p ₁ <0,05; p ₃ >0,05	6,4 \pm 0,27; p ₁ >0,05 p ₂ <0,01; p ₃ >0,05
Лимфоциты, %	27 \pm 3,7	26 \pm 2,1; p ₂ >0,05	24 \pm 3,7; p ₁ >0,05	29 \pm 2,4 p ₁ <0,05; p ₂ >0,05	29 \pm 3 p ₁ >0,05; p ₃ >0,05	26 \pm 3; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
Лимфоциты $\times 10^9$ /л	1,8 \pm 0,3	1,7 \pm 0,23; p ₂ >0,05	2,7 \pm 0,36; p ₁ >0,05	2,03 \pm 0,28 p ₁ <0,05; p ₂ >0,05	24 \pm 0,38 p ₁ >0,05; p ₃ >0,05	1,7 \pm 0,19; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
CD3+ $\times 10^9$ /л	1,1 \pm 0,02	1,05 \pm 0,03; p ₂ >0,05	0,78 \pm 0,04; p ₁ <0,01	0,92 \pm 0,05 p ₁ <0,01; p ₂ <0,01	0,81 \pm 0,04 p ₁ <0,01; p ₃ >0,05	0,56 \pm 0,06; p ₁ <0,01 p ₂ <0,01; p ₃ <0,01
CD4+ $\times 10^9$ /л	0,51 \pm 0,04	0,54 \pm 0,03; p ₂ >0,05	0,46 \pm 0,04; p ₁ <0,05	0,52 \pm 0,06; p ₂ <0,01	0,46 \pm 0,04 p ₁ <0,05; p ₃ <0,05	0,29 \pm 0,03; p ₁ <0,01 p ₂ <0,1; p ₃ >0,05
CD8+ $\times 10^9$ /л	0,27 \pm 0,04	0,29 \pm 0,04; p ₁ >0,05	0,31 \pm 0,04; p ₁ >0,05	0,37 \pm 0,06 p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	0,34 \pm 0,03 p ₁ <0,001; p ₂ >0,05	0,25 \pm 0,07; p ₁ <0,001 p ₂ >0,05; p ₃ <0,05
CD4+/CD8+	1,88 \pm 0,2	1,86 \pm 0,18; p ₂ >0,05	1,32 \pm 0,14; p ₁ <0,05	1,4 \pm 0,12 p ₁ <0,05; p ₂ >0,05	1,35 \pm 0,16 p ₁ >0,05; p ₃ >0,05	1,16 \pm 0,19; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
CD22+ $\times 10^9$ /л	0,32 \pm 0,03	0,34 \pm 0,05; p ₂ >0,05	0,45 \pm 0,05; p ₁ >0,01	0,5 \pm 0,06 p ₁ <0,01; p ₂ >0,05	0,47 \pm 0,04 p ₁ <0,01; p ₃ >0,05	0,31 \pm 0,03; p ₁ >0,05 p ₂ <0,01; p ₃ <0,01
ЦИК, %	93 \pm 2,5	94 \pm 2,2; p ₂ >0,05	92,2 \pm 3,6; p ₁ >0,05	91,2 \pm 5,8 p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	94,4 \pm 6,2 p ₁ >0,05; p ₃ >0,05	93,4 \pm 3,6; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
Ig M, г/л	1,17 \pm 0,16	1,15 \pm 0,23; p ₂ >0,05	1,17 \pm 0,16; p ₁ >0,05	1,37 \pm 0,23 p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	1,18 \pm 0,2 p ₁ >0,05; p ₃ >0,05	1,47 \pm 0,3; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
IgG г/л	11,4 \pm 1,8	12,1 \pm 2,1; p ₂ >0,05	10,9 \pm 1,8; p ₁ >0,05	10,6 \pm 2,1 p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	9,34 \pm 1,1 p ₁ >0,05; p ₃ >0,05	11,22 \pm 2,0; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
IgA г/л	1,94 \pm 0,08	1,9 \pm 0,23; p ₂ >0,05	1,91 \pm 0,44; p ₁ >0,05	1,89 \pm 0,48 p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	1,93 \pm 0,2 p ₁ >0,05; p ₃ >0,05	2,12 \pm 0,4; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05; p ₃ >0,05

Примечания. p₁ — достоверность по сравнению с контролем; p₂ — достоверность по сравнению с исследованием до лечения; p₃ — достоверность различий во 2 группе по сравнению с 1 группой.

Содержание провоспалительных цитокинов в крови больных острым аппендицитом с осложненным и неосложненным течением (M±m)

Изучаемые показатели	Здоровые, n=30	Больные с острым аппендицитом			
		с неосложненным течением, n=12		с осложненным течением, n=10	
		1	2	1	2
IL-1α, пкг/мл	12±3,0	148±17 p ₁ <0,001	74±2 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	126±14 p ₁ <0,001 p ₃ >0,05	106±14 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05
IL-1β, пкг/мл	8±2,0	462±24 p ₁ <0,001	182±20 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	188±14 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	287±25 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05
IL-8, пкг/мл	18±5,0	148±18 p ₁ <0,001	190±23 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	646±32 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	420±31 p ₁ <0,001 p ₂ >0,001 p ₃ <0,05
TNFα, пкг/мл	13±4,0	568±34 p ₁ <0,001	218±19 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	886±40 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	532±34 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001

Примечания. p₁ — достоверность по сравнению с контролем; p₂ — достоверность по сравнению с предыдущим исследованием; p₃ — достоверность между исследованиями в 1 и 2 группах.

до, так и после предпринятой терапии оставалось в пределах нормы и каким-либо существенным колебаниям не подвергалось. Не изменялась у обследованных больных и величина процентного содержания ЦИК (табл. 1).

Во 2 группе больных при первом исследовании выявлялось снижение числа CD3+ и CD4+, остальные показатели клеточного иммунитета практически не отличались от нормы. К 10 дн. в этой группе больных после операции происходило снижение в крови числа лейкоцитов. При этом не наступало существенных изменений абсолютного и относительного количества лимфоцитов. Наибольшие изменения претерпевало содержание Т-облиц (CD3+) и Т-хелперов (CD4+), число которых оказалось не только ниже нормы, но и снизилось по отношению к первому исследованию. Кроме того, в периферической крови у обследованных больных отмечалось восстановление до нормы количества В-лимфоцитов (CD22+). Содержание IgA и IgM, процент ЦИК у больных в этой группе каким-либо существенным колебаниям не подвергались и в большинстве случаев находились в пределах физиологической нормы. Вместе с тем, в этой группе больных отмечалась тенденция к возрастанию уровня Ig M.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных 1 группы после операции и предпринятой терапии происходит стимуляция специфической защиты, выражающаяся в приближении изучаемых показателей клеточного иммунитета к норме. Во 2 группе больных (с осложненным послеоперационным периодом) отмечалось прогрессивное снижение показателей клеточного иммунитета и числа В-лимфоцитов по сравнению с соответствующими тестами в 1 группе. Следует обратить внимание на тот факт, что во 2 группе больных (с осложненным течением) уже при первом исследовании отмечалось уменьшение общего числа Т-лимфоцитов и тенденция к снижению количества Т-хелперов. По всей видимости, эти признаки являются предвестниками развития гнойных осложнений (табл. 1). Не подлежит сомнению, что снижение иммунологической реактивности у больных 2 группы явилось основной причиной развития в дальнейшем гнойных послеоперационных осложнений.

В следующей серии наблюдений нами было изучено, как изменяется содержание провоспалительных цитокинов — IL-1α, IL-1β, IL-8 и TNFα у больных острым аппендицитом при различных клинических вариантах течения послеоперационного периода (табл. 2).

Установлено, что при остром аппендиците, по сравнению со здоровыми людьми, уровень провоспалительных цитокинов повышается в 10-20 раз. При этом в самом начале заболевания медиаторы иммунного ответа в крови пациентов с различным течением послеоперационного периода ведут себя не однотипно. Так, в случае развития в дальнейшем гнойных осложнений уже в 1 день заболевания содержание IL-1β оказалось в 2,5 раза меньше (p<0,01), а IL-8 в 3 (p<0,01) и TNFα в 1,5 (p<0,01) раза больше, чем при благоприятном развитии патологического процесса. В то же время концентрация IL-1α как в той, так и в другой группе претерпевала приблизительно одинаковые сдвиги.

Следовательно, при остром аппендиците существенно повышается продукция провоспалительных цитокинов.

Степень увеличения концентрации информационных молекул в крови больных острым аппендицитом уже в 1 день заболевания может служить прогностическим критерием развития гнойно-воспалительных осложнений.

Выводы

1. У больных острым аппендицитом в первый день исследования независимо от наличия или отсутствия осложнений наблюдается лейкоцитоз, абсолютное увеличение числа лимфоцитов, незначительное уменьшение CD4+и увеличение CD22+, а также уменьшение иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+.

2. Резкое увеличение в первые сутки заболевания острым аппендицитом уровня IL-8 и TNFα (более 600 пкг/мл) и относительно низкое содержание IL-1β (не более 200 пкг/мл) является прогнозом развития гнойной хирургической инфекции.

Л и т е р а т у р а

- Гринев М.В. // Вестн. хирургии. 1999. № 3. С. 95-96.
- Ерехин И.А. Инфекция в хирургии. Старая проблема накануне нового тысячелетия (Ч. I) // Вестник хирургии. 1998. № 1. С. 85-91.
- Ефименко Н.А. // Актуальные вопросы инфекции в хирургии: Мат-лы науч.-практ. конф.: М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 1999. С. 3-5.
- Завада Н.В., Гаин Ю.М., Алексеев С.А. Хирургический сепсис: Учеб. пос. для мед. вузов. Минск: Новое знание, 2003. 236 с.
- Избранный курс лекций по гнойной хирургии / Под ред. В.Д. Федорова. М.: Миклош, 2004. 365 с.
- Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. М.: Медицина, 1990. 592 с.
- Кузник Б.И. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Пептидные биорегуляторы. Применение в хирургии, онкологии, стоматологии. М.: Вузовская книга, 2004. 402 с.

8. Нечаев Э.А. Хирургическая инфекция — клиника, диагностика, лечение: Рук-во для военных врачей. М., 1993. 296 с.

9. Хмелевская И.Г., Ковальчук Л.В. // Иммунология. 2000. №4. С. 42-45.

10. Яковлев С.В. // Актуальные вопросы инфекции в хирургии: Мат-лы науч.-практ. конф. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 1999. С. 26-28.

11. Mayhall C.G. // Prevention and control of nosocomial infections, 2nd ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins. 1993. P. 614-644.



УДК 616.5 - 001.19 : 616 - 002.1

К.Г. Шаповалов, В.А. Иванов, Ю.А. Витковский

СОДЕРЖАНИЕ IL-18 В КРОВИ И ЖИДКОСТИ ПУЗЫРЕЙ У БОЛЬНЫХ С МЕСТНОЙ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМОЙ

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Известно, что холодовая травма сопровождается выраженными изменениями в иммунитете [3, 5]. В раннем периоде отморожений преобладают реакции клеточного иммунитета, включающего макрофаги и лимфоциты [8]. Также известно, что в данные сроки после травмы нарастает продукция провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8 [8]. Однако среди этих цитокинов макрофагального происхождения до сих пор не описана динамика IL-18 в различные периоды отморожений.

Цель работы — выяснить содержание IL-18 в крови и жидкости пузырей у больных с местной холодовой травмой.

Материалы и методы

Обследовано 50 больных мужского пола с отморожениями верхних и нижних конечностей II-IV ст. Все пациенты находились на стационарном лечении в областном Центре термической травмы на базе городской клинической больницы №1 г. Читы в 2006-2007 гг. У 11 пострадавших выявлено поражение кистей, у 18 — стоп, у 21 пациента — отморожение кистей и стоп. Объектом исследования являлась кровь всех больных и жидкость пузырей 12 пациентов. Возраст пострадавших с холодовой травмой — от 17 до 50 лет, средний возраст составил 37 лет. Распределение по группам проводилось в зависимости от периода клинического течения. Кровь некоторых больных исследовалась повторно в разные сроки после травмы.

Первую клиническую группу составили 10 больных, поступивших в дореактивный период (ДП) местной холодовой травмы. Во вторую вошли 20 пациентов в раннем реактивном периоде (РРП). Третью группу составили 30 пострадавших в позднем реактивном периоде (ПРП) отморожений, то есть через 48 ч и более с момента поражения холодом. Исследование пузырной жидкости (ПЖ) проведено у 12 больных с отморожениями в раннем реактивном периоде. Контрольный уровень IL-18 установлен при обследовании крови 12 здоровых добровольцев.

Резюме

В работе впервые проведено исследование концентрации IL-18 в крови и жидкости пузырей у 50 больных с местной холодовой травмой верхних и нижних конечностей II-IV ст. Пострадавшие разделены на группы в соответствии с периодом отморожения. Средний возраст пациентов — 37 лет. Определение концентрации IL-18 выполнено методом твердофазного ИФА в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Установлено, что содержание IL-18 в крови пострадавших возрастало в раннем реактивном периоде травмы. При этом концентрации IL-18 увеличивались меньше, чем TNF α и IL-1 β . Уровень IL-18 в жидкости пузырей при отморожениях превышал его концентрацию в общем кровотоке более чем в 2 раза.

K.G. Shapovalov, V.A. Ivanov, Yu.A. Vitkovsky

THE CONTENT OF IL-18 IN BLOOD AND BLISTER FLUIDS IN PATIENTS WITH LOCAL FROSTBITES

Chita State Medical Academy, Chita

Summary

The goal was to study the content of IL-18 in blood and blister fluids in 50 patients with local frostbites of upper and low extremities (II-IV degrees). Age of patients was between 17-50. IL-18 concentrations were detected by ELISA. It was established, that level of IL-18 in blood of patients increased at early reactive period of trauma (2 fold increase). Concentration of IL-18 increased less, than TNF α and IL-1 β . Level IL-18 in blister fluid in local frostbites exceeded its concentration in blood (more than twice).

В работе с людьми соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.