

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ

Лазаренко В.А., Иванов И.С., Иванов С.В., Цуканов А.В.,
Горяинова Г.Н., Иванов А.В.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет»

УДК: 616-007.43-032-089.168.1:577.175.4

Резюме

Хирургическое лечение грыж передней брюшной стенки является очень важной проблемой современной хирургии. До 15–35% открытых операций на брюшной стенке приводит к образованию послеоперационных вентральных грыж и их осложнений. Необходимо дальнейшее изучение состояния области имплантации эндопротеза, особенно цитокинового профиля в динамике.

Не изученным остается вопрос об иммунологической реактивности различных по структуре, толщине, жесткости и самое главное химической структуре эндопротезов.

Исследованы результаты клинического применения эндопротезов из полипропилена – «Экофлон» (71 пациентов) и поливинилиденфторида – «Унифлекс» (41 пациента). Проведено изучение цитокинового профиля в послеоперационном периоде для определения биосовместимости протезов.

Ключевые слова: послеоперационная грыжа, эндопротезирование, цитокины, трансплантат, синтетический протез, биосовместимость.

CYTOKINES INVESTIGATION AT THE PATIENTS WITH POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIAS

Lazarenko V.A., Ivanov I.S., Ivanov S.V., Tsukanov A.V.,
Goryainova G.N., Ivanov A.V.

Surgical treatment of abdominal wall hernia is the very important problem of modern surgery. Up to 15–35% of all the «open» operations on abdominal wall lead to postoperative ventral hernias formation and their complications. The further research of endoprosthesis implantation area condition, especially cytokine profile in dynamics, is necessary. The immunologic reactivity of different in structure, thickness, hardness and, what is more important, chemical structure of endoprosthesis is still not studied.

The results of polytetrafluoroethylene – «Ecoflon» (71 patients) and polyvinylidene fluoride «PVDF-Uniflex» (41 patients) endoprosthesis clinical use have been studied. The research of cytokine profile in the postoperative period to determine the implants biocompatibility was hold.

Keywords: cytokines, postoperative hernia, endoprosthesis replacement, biocompatibility, graft, synthetic implant.

Актуальность

Проблема лечения грыж передней брюшной стенки является актуальной и будет оставаться таковой еще долгие годы. Число оперативных вмешательств на органах брюшной полости только увеличивается, по причине появления новых методов лечения и технологических возможностей. Даже повсеместное и массовое использование лапароскопических методик не привело к значительному снижению количества послеоперационных вентральных грыж (Тимошин А.Д. 2008, Горский В.А. 2008, Olmi S. 2006, Eriksen J.R. 2008).

Частота возникновения послеоперационных грыж достигает, по данным разных авторов, 7–12%, а после экстренных операций более 20% (Белоконов В.И. и соавт., 2008; Егиев В.Н., 2010, Велигоцкий Н.Н. 2011, Holzheimer R.G., 2005).

Пластика с использованием синтетических эндопротезов, является общепризнанным методом лечения ПОВГ передней брюшной стенки. Наиболее физиологичными способами пластики ПОВГ являются «sublay» или «inlay» методики. Но в условиях обширных и гигантских ПОВГ происходят существенные деформации мышечных и апоневротических структур передней брюшной, что делает необходимым использование пластики типа «onlay» [1, 2, 7]. При использовании общеизвестных методик, таких как операция типа Ramirez, в последнее время также наметилась тенденция к пластике типа «onlay».

Существование разных видов эндопротезов и методик пластики требует обоснованного использования того

или иного типа эндопротеза. Следует учитывать предполагаемый размер, наличие осложнений и т.д. Иммунологическая реактивность различных по структуре, толщине, жесткости и химической структуре эндопротезов является наиболее актуальным вопросом современной герниологии [2, 4, 5, 6, 7]. Игнорирование иммунологических свойств протеза в контексте течения раневого процесса может сделать сомнительным и неоднозначным оценку результатов лечения.

Теория, согласно которой часть цитокинов преимущественно индуцируют воспаление, тогда как другие подавляют его, является фундаментальной для биологии цитокинов и для клинической медицины. Исследование цитокинов позволяет прогнозировать ответ организма на имплантацию чужеродного материала [4, 8, 10]. Изучение баланса между действием про- и противовоспалительных цитокинов определяет результат течения местного воспалительного процесса. Начальный местный эффект провоспалительных цитокинов – это инициация воспаления за счет расширения сосудов, усиление местного кровотока, повышение проницаемости сосудов, которое ведет к накоплению экссудата. На ранней стадии воспалительного процесса провоспалительные цитокины играют защитную роль, поскольку обеспечивают рекрутирование в очаг воспаления дополнительное количество эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов), стимулируют их фагоцитарную, бактерицидную активность и индуцируют запуск антигенспецифического иммунного ответа. Дальнейшая

миграция лейкоцитов в очаг воспаления контролируется специальными цитокинами, которые продуцируются и секретируются активированными макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами. Их основная задача – служить для лейкоцитов хемоаттрактантами, направлять их в очаг воспаления. Защитная роль провоспалительных цитокинов наиболее очевидно проявляется тогда, когда эти медиаторы работают локально, в очаге воспаления. Избыточная и генерализованная продукция провоспалительных цитокинов, приводит к развитию лихорадки и ухудшению общего состояния пациента и нарушению регенерации тканей.

Главная провоспалительная роль ФНО- α состоит во взаимодействии с эндотелиальными клетками и стимулировании экспрессии межклеточной молекулы адгезии ICAM-1, способствование выходу гранулоцитов в воспалительный очаг. ФНО- α продуцируется нейтрофилами и активированными лимфоцитами. ФНО- α – эндогенный пироген, воздействуя на гипоталамус, вызывает лихорадку. ФНО- α выделяется первым в ответ на чужеродный трансплантат, индуцируя выделение ИЛ-8.

ИЛ-8 – провоспалительный цитокин, продукт активированных макрофагов. Фибробласты, эпителиальные клетки и гепатоциты выделяют ИЛ-8 в ответ на действие ФНО- α или ИЛ-1, облегчает выход лейкоцитов из кровотока в ткани. ИЛ-8 относят к хемокинам-медиаторам, вызывающий хемотаксис лейкоцитов в очаг воспаления.

Избыточные проявления системного воспаления купируются продукцией противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10). ИЛ-4 играет важную роль в противовоспалительных реакциях, оказывая иммуносупрессивное действие, усиливает пролиферацию В-клеток. ИЛ-4 ингибирует активацию макрофагов и блокирует многие эффекты, как продукция ИЛ-1, окиси азота и простагландинов.

Взаимодействие и баланс между эффектами про- и противовоспалительных цитокинов определяют результат течения воспалительного процесса. Все это позволяет говорить о необходимости исследования состояния области имплантации эндопротеза, в частности «цитокинового профиля», а так же течение морфологических процессов.

Цель работы

Целью работы являлось сравнительное клиническое изучение результатов применения двух синтетических эндопротезов политетрафторэтилена «Экофлон» фирмы «Экофлон» С-Петербург и поливинилиденфторида «Унифлекс» фирмы «Линтекс» С-Петербург на основании клинического исследования местного цитокинового профиля.

Материалы и методы

Настоящее сообщение основано на изучении результатов хирургического лечения ПОВГ у 115 пациентов, находившихся на лечении в клинике хирургических

болезней № 1 Курского Государственного Медицинского Университета (Россия, г. Курск) на базе Областной клинической больницы г. Курска с 2003 по 2011 гг. Пациенты были разделены на 2 группы. В контрольную группу включены 71 пациент, прооперированные в период 2005–2007 гг. с использованием политетрафторэтиленовых протезов «Экофлон». Основную группу составили 44 пациента, у которых в 2008 по 2011 гг. имплантировались протезы из поливинилиденфторида (ПВДФ) – «Унифлекс» фирмы «Линтекс». Из каждой группы выделены подгруппы больных с исследованием цитокинового профиля. Подгруппа № 1 – 20 пациентов с эксплантацией протеза – «Экофлон» и подгруппа № 2 – 25 больных с использованием протеза – «Унифлекс».

Необходимо уточнить различие протезов по структуре. Протез «Унифлекс» – синтетический материал получаемый плетением из монофиламентной поливинилиденфторидной нити. Протез «Экофлон» представляет собой перфорированную пленку, изготовленную из пористого политетрафторэтилена с диаметром перфораций $2,5 \pm 0,1$ мм и толщиной 0,4 мм. Структура политетрафторэтиленового протеза состоит из 2-х внешних пористых слоев, с диаметром пор 20–25 микрон и центрального непористого слоя, обеспечивающего прочностные характеристики.

Основная масса пациентов – люди зрелого и пенсионного возраста. Большинство грыж возникло после перенесенных ранее «открытых» оперативных вмешательств. Всем больным с гигантскими и обширными грыжами выполнялось интраоперационное дренирование зоны расположения эндопротеза, с последующей активной аспирацией раневого отделяемого. Срок стояния дренажей в большей степени определялся необходимостью исследования цитокинов на сроках более 6 суток. В случае прекращения экссудации дренажи удалялись ранее 9 суток. Однако при использовании протеза «Экофлон», особенно при гигантских грыжах, было необходимо «оставлять» дренажи до 12 суток, что делало возможным дальнейшее исследование цитокинового профиля.

Все больные в послеоперационном периоде подвергались активному сонографическому мониторингу области расположения эндопротеза. В случае выявления «недренируемых» (с помощью стандартного дренажа) экссудативных образований (сером или гематом) выполнялось пункционное дренирование данных экссудативных образований под ультразвуковым контролем.

Цитокиновый мониторинг включал в себя исследование раневого экссудата, полученного из дренажей и при пункциях экссудативных образований, выявленных при помощи УЗИ. Концентрацию цитокинов в образцах определяли иммуноферментным методом с предварительной калибровкой на наборах фирмы «Протеиновый контур» (СПб, Россия) – для ИЛ-4 и «Цитокины» (СПб, Россия) – для ФНО- α и ИЛ-8 с последующей спектрофотометрической оценкой.

Результаты исследования

Пластика по методике «onlay» чаще сопровождается образованием экссудативных образований в области интереса. Под понятием «серома» мы понимаем продолжающееся выделение серозной жидкости по дренажу более чем 5–6 суток или ограниченное, недренируемое стандартными дренажами, скопление жидкости выявляемое при сонографическом исследовании. В структуре сером превалирует продолжающееся выделение серозной жидкости по стандартным, поставленным интраоперационно дренажам. При использовании политетрафторэтилена мы значительно чаще встречали наличие сером ($p < 0,05$).

Гематомы верифицировались при УЗИ, в последующем производились диагностические пункции и дренирование (при необходимости) под сонографическим контролем. При использовании поливинилиденфторидных эндопротезов достоверно чаще наблюдались гематомы, что было связано с большей механической жесткостью полипропиленовых нитей, наличия краевых, обрезанных нитей, образующихся при моделировании протеза. Все эти факторы приводят к большему травмированию тканей и риску образования гематом. В то же время политетрафторэтиленовый эндопротез характеризуется лучшими механическими свойствами. Края протеза «Экофлон» при его моделировании имеют такие же механические свойства (мягкость), как и у края исходного протеза. Утверждение о большей механической жесткости поливинилиденфторида (и других сетчатых протезов) по сравнению с неткаными протезами, особенно с политетрафторэтиленом не вызывает сомнения и описано в литературе.

Динамика продуцируемых цитокинов показывает, что оперативное вмешательство с имплантацией синтетического материала в область грыжевого дефекта закономерно приводит к активной продукции провоспалительных ФНО- α и ИЛ-8 в случае использования обоих протезов. Динамика цитокинов определяет стадийность развития местной воспалительной реакции организма. Ко 2–3 суткам после операции стадия первичного и вторичного повреждения тканей полностью сменяется стадией экссудации и эмиграции, приводя к миграции моноцитов в очаг пластики и превращению их в фагоцитирующие клетки и макрофаги. Последние выделяют мощные медиаторы воспаления, среди которых особой активностью отличаются ФНО- α и ИЛ-8.

Динамика продукции ФНО- α при использовании протеза «Унифлекс» характеризуется более ранним началом и ранним снижением продукции. В случае же

использования протеза «Экофлон» динамика провоспалительного цитокина ФНО- α характеризуется поздней активацией, длительной продукцией и высокой концентрацией на отдаленных сроках (рис. 1).

Концентрация ФНО- α при использовании «Унифлекса» к 3-м суткам от момента выполнения операции исследования находится на более высоком уровне, по сравнению с «Экофлоном». Уровень концентрации цитокинов к 3-м суткам от момента операции мы считали базовым уровнем (БУ), который служит отправной точкой для определения динамики конкретного цитокина. Данная тенденция сохраняется и на 5-е сутки. К 7-м суткам отмечается значительное повышение концентрации ФНО- α у пациентов с имплантированным протезом «Унифлекса». Концентрация цитокина на этом сроке при использовании «Экофлона» достигает пиковых значений, значительно превосходя ($p < 0,05$) аналогичные показатели для «Унифлекса», которые также являются максимальными для этого материала.

Дальнейшая динамика концентрации цитокина ФНО- α отражает тенденцию к постепенному снижению концентрации. Однако при использовании протеза «Унифлекс» к 9-м суткам происходит «возвращение» показателей к БУ. Концентрация ФНО- α при использовании «Экофлона» остается высокой на 9-е и на 12-е сутки. На 12-е сутки от момента операции концентрация в случае «Экофлона» в несколько раз превышает БУ, что говорит о продолжающемся воспалении, присутствии в зоне пластики соответствующих клеток, которые и продуцируют ФНО- α . Следует отметить, что мы не исследовали концентрацию цитокинов после 9-х суток при использовании протеза «Унифлекс» по причине отсутствия раневого отделяемого.

Динамика изменения концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-8 отражает тенденции концентрации ФНО- α , однако стадийность и выраженность этих изменений имеет некоторые особенности. Если в случае «Унифлекса» концентрацию к 3-м суткам можно уверенно

Табл. 1. Частота экссудативных осложнений в зависимости от применяемого эндопротеза

	Осложнения	Экофлон (%)	Унифлекс (%)
1.	Серома	67,6 $\pm$ 6,2	39,7 $\pm$ 3,7
2.	Гематома	3,1 $\pm$ 1,2	7,3 $\pm$ 1,8

Примечание: ($p < 0,05$).

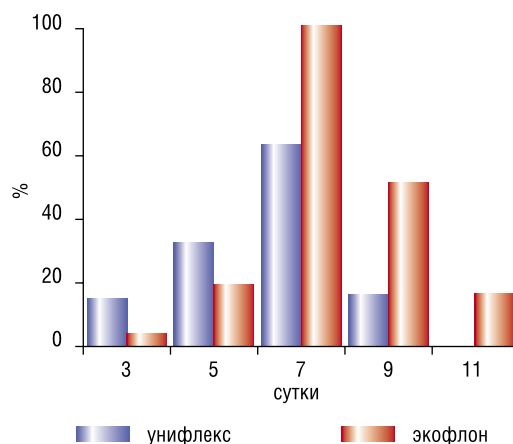


Рис. 1. Динамика изменения ФНО- α

обозначать как БУ, то при использовании «Экофлона» БУ концентрации достигается на более ранних сроках. Это указывает на более раннее, реактивное развитие воспаления при использовании политетрафторэтиленового протеза. Нами также отмечено раннее (по сравнению с ФНО-а) повышение концентрации ИЛ-8 до максимальных значений при использовании поливинилиденфторидного протеза (рис. 2).

Динамика изменения концентрации ИЛ-8 при имплантации протеза «Экофлон» характеризуется резким повышением на 5-е сутки, а затем плавным снижением к 11-м суткам. При использовании материала «Унифлекс» этот показатель существенно отличается и, по-видимому, не находится в прямой зависимости от динамики инициирующего ФНО-а. Высокая концентрация ИЛ-8 для протеза «Экофлон» на 3-е сутки является отправной точкой для дальнейшего повышения до максимальных значений к 9-м суткам. И только после этого, к 11-м суткам отмечается постепенное снижение (к уровню 3-х суток), однако этот уровень в несколько раз превышает показатели для «Унифлекса». Высокая концентрация ИЛ-8 при использовании «Экофлона» на протяжении длительного отрезка времени и максимальные значения этого цитокина достигаются только к 8-9 суткам от момента операции, свидетельствуя о поддержании выраженной воспалительной реакции более длительно.

Концентрация ИЛ-8, который является продуктом активированных макрофагов, фибробластов и эпителиальных клеток (в ответ на действие ФНО- α) значительно больше в области пластики при использовании «Экофлона» из-за порозности этого эндопротеза.

Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-4 является отражением стадийного изменения концентрации провоспалительных цитокинов. Повышение концентрации ИЛ-4 при использовании протезов из поливинилиденфторида проявляется постепенным, плавным повышением, достигая максимума к 7 суткам (рис. 3).

Снижение концентрации, что характерно, имеет место в момент, когда пик концентрации провоспалительных цитокинов миновал или совпадает по временному интервалу.

Концентрация ИЛ-4 при имплантации политетрафторэтилена так же достигает максимума к 7 суткам, плавно снижаясь после этого, но не достигает БУ к концу исследования. В то же время, при использовании «Унифлекса» уже к 9 суткам концентрация возвращается к БУ. Можно говорить, что при использовании протеза «Унифлекс» изменения продукции цитокина ИЛ-4 носят замедленный, пролонгированный во времени характер. В условиях активного развития воспалительного процесса, это может приводить к продолжительной и высокой концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-8, выраженному повреждению тканей, особенно на ранних стадиях (3-7 сутки). Все это приводит к пролонгированному течению раневого процесса и образованию эксудативных осложнений.

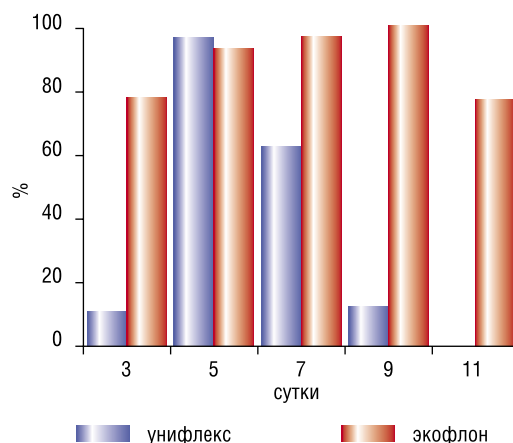


Рис. 2. Динамика изменения ИЛ-8

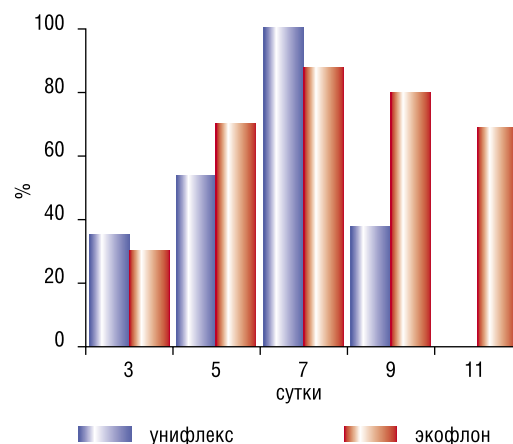


Рис. 3. Динамика изменения ИЛ-4

Таким образом, на основании исследования динамики цитокинов в послеоперационном периоде, можно говорить о большей биоинертности и меньшей выраженности воспалительных процессов в области имплантации протеза «Унифлекс» при «onlay» пластике.

Выводы

1. Имплантации обоих протезов инициирует выраженную воспалительную реакцию, сопровождающуюся характерным стадийным повышением провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.
2. Исследование динамики цитокинов доказывает менее выраженную местную реакцию воспаления на поливинилиденфторидный протез.
3. Пролонгированная воспалительная реакция при использовании «Экофлона» определяется структурными свойствами протеза, в частности его порозностью.

4. Использование протезов «Унифлекс» вызывает меньшее количество экссудативных осложнений по сравнению с использованием протеза «Экофлон».

Литература

1. Адамян А.А. Путь аллопластики в герниологии и современные ее возможности / А.А. Адамян // Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных материалов: материалы I Междунар. конф. (25–26 ноября 2003 г., г. Москва) — М., 2003. — С. 15–16.
2. Гостевской А.А. Обоснование и оценка эффективности новых материалов и методов в лечении послеоперационных вентральных грыж: автореф. дис... канд. мед. наук / А.А. Гостевской. — Россия, СПб., 2008. — 33 с.
3. Клинические аспекты биоинертности протезов для герниопластики / В.М. Семенов, А.А. Гостевской, С.Д. Тарбаев и др. // Материалы III междунар. хирург. конгр. «Научные исследования в реализации программы «Здоровье населения России». — М., 2008. — С. 59–60.
4. Ковальчук Л.В. Система цитокинов. / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, М.В. Рубакова — М.: Изд-во Российского мед. университета, 2000. — 64 с.
5. Лазаренко В.А. Коррекция нарушений иммунитета при экспериментальном спаечном процессе брюшной полости с использованием дерината и лонгидазы/ В.А. Лазаренко, А.И. Бежин, Липатов В.А. с соавт. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». Курск. — 2010. — № 3. — С. 37–44
6. Симбирцев А.С. Роль цитокинов в регуляции развития врожденного иммунитета / А.С. Симбирцев, П.Н. Зелюкин // Russian journal of immunology. — 2006. — Vol. 9, Supp. 3. — P. 31–34
7. Тимошин А.Д. Концепция хирургического лечения послеоперационных грыж передней брюшной стенки / А.Д. Тимошин, А.В. Юрасов, А.Л. Шестаков // Герниология. — 2004. — № 1. — С. 5–10.
8. Хрипун А.И. Характеристика политетрафторэтиленовых пленок в условиях перитонита / А.И. Хрипун, Г.Б. Махуова, А.И. Щеголев // Герниология. М. — 2004. — № 2. — С. 21–24.
9. Hengirmen S., Cete M., Soran A. et al. Comparison of meshes for the repair of experimental abdominal wall defects. // J. Investigation Surgery. — 1998. — V.II, №5. — P.315–325.
10. Production of interleukin-8 by human dermal fibroblast and keratinocytes in response to interleukin-1 or tumor necrosis factor/ Larsen C.G., Anderson A.O., Oppenheim J.J. et al. // Immunology. — 1989. — Vol.68. — P. 31–36.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Иванов Илья Сергеевич
30500, Россия, г. Курск, ул. К.Маркса 3
тел. раб.: +7 (4712) 35-36-90,
e-mail: ivanov.is@mail.ru