

М.А. Топчиев¹, Н.Ю. Шапошников¹, Э.А. Кчибеков¹, И.В. Срибный²

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНЕМИИ И ОСТРОФАЗНОГО ОТВЕТА ПРИ ПЕРФОРАТИВНОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВЕ, ОСЛОЖНЕННОЙ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ПЕРИТОНИТА

¹ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

²Лаборатория иммунологических исследований «РЕКОН»

Исследование показателей цитокинов крови и острофазного С-реактивного белка (СРБ) выполнено 18 больным после ушивания перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной различными формами перитонита показало, что на 3-и сутки после операции отмечается более высокая продукция интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и СРБ, а также после распространенного гнойного перитонита, чем после других форм перитонита, с последующим снижением к 7-м суткам. Таким образом, ИЛ-6, ФНО- α являются дополнительными маркерами синдрома системной воспалительной реакции при перфоративной гастродуоденальной язве, осложненной различными формами перитонита. Регресс показателей ИЛ-6, ФНО- α и СРБ указывают на стихание системной воспалительной реакции организма после операции, а сохраняющиеся высокие значения данных показателей или их нарастание являются признаком сохраняющегося воспалительного процесса с развитием различных осложнений (формирование абсцесса брюшной полости или развитие перитонита).

Ключевые слова: цитокины, перфоративная язва, ушивание, перитонит.

M.A. Topchiev, N.Yu. Shaposhnikov, E.A. Kchibekov, I.V. Sribnyi

THE PECULIARITIES OF CYTOKINEMIA AND ACUTE PHASE RESPONSE IN PERFORATIVE GASTRODUODENAL ULCER COMPLICATED BY DIFFERENT FORMS OF PERITONITIS

The research of indices of blood cytokines and acute phase C-reactive protein (CRP) was made in 18 patients after suture of perforative ulcer of stomach and duodenum complicated by different forms of peritonitis, showed that indices of IL-6, FNT- α and CRP had maximum meanings on the 3-d day after operation and spread of purulent peritonitis more often met than other forms of peritonitis, with following reduce to the 7-th day. So, IL-6, FNT- α were additional markers of systemic inflammatory response syndrome in perforative gastroduodenal ulcer complicated by different forms of peritonitis. Regress of indices IL-6, FNT- α and acute phase C-reactive protein was indicated on calm down of systemic inflammatory response syndrome after operation remaining high meanings or growing of them were signs of preservation of inflammatory process with development of different complications (forming abscess of abdominal cavity or development of peritonitis).

Key words: cytokines, perforative ulcer, suture, peritonitis.

Перфорация язвы является одним из наиболее опасных и тяжелых осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, которые требуют немедленного оперативного лечения. Несмотря на внедрение современных противоязвенных препаратов в консервативное лечение язвенной болезни, частота этого осложнения увеличивается с каждым годом и составляет 2 – 32% [5, 7]. Летальность при прободной язве также до настоящего времени остается высокой и составляет 4 – 20,4% [2, 8, 10]. В настоящее время стало чаще применяться лапароскопическое ушивание перфоративного отверстия с последующим курсом медикаментозной терапии, однако в экстренной ситуации в большинстве отечественных клиник доминирующим принципом устранения осложнения – перфорации, является ее ушивание [1, 2, 9]. Это остается правилом и для большинства районных больниц, служащих основным звеном оказания помощи больным этим осложнением.

Исследования иммунологического ответа при оперативных вмешательствах в последнее время приобретают большой интерес [3, 4, 6]. Однако работ по изучению уровня цитокинов, как маркеров системной воспалительной реакции при перфоративной гастродуоденальной язве, недостаточно.

Цель исследования: разработать дополнительные маркеры синдрома системной воспалительной реакции при перфоративной гастродуоденальной язве, осложненной различными формами перитонита.

Задачи исследования:

1. Изучить динамику показателей интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α и интерлейкина-4 при перфоративной язве, осложненной различными формами перитонита.

2. Изучить динамику показателей острофазного С-реактивного белка при перфоративной язве, осложненной различными формами перитонита.

Материал и методы. Работа выполнена сотрудниками кафедры общей хирургии Астраханской государственной медицинской академии на базе МУЗ ГКБ № 3 в 2009-2010 гг. У 18 больных при перфоративной язве желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной различными формами перитонита изучены показатели провоспалительных цитокинов крови: интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), противовоспалительного интерлейкина-4 (ИЛ-4) и острофазного С-реактивного белка (СРБ). С распространенным гнойным перитонитом было 5 больных, с диффузным серозно-фибринозным – 8 больных, с

местным серозным – 5 больных. Все больные были сопоставимы по возрасту ($41,8 \pm 0,6$; $40,6 \pm 1,4$; $39,4 \pm 1,2$). Больные с местным серозным перитонитом поступили в стационар через 1-3 часов от начала заболевания, с диффузным серозно-фибринозным – через 3-6 часов, с распространенным гнойным перитонитом – через 24 и более часов. Степень тяжести перитонита определялась по Мангеймскому индексу перитонита (MPI). У всех больных перитонит был I степени тяжести (Мангеймский индекс перитонита менее 21 балла): MPI у больных с местным серозным перитонитом составил 5-12 баллов, с диффузным серозно-фибринозным – 6-12 баллов, с распространенным гнойным – 17-20 баллов. Всем больным было выполнено ушивание перфоративной язвы двухрядными узловыми швами (с использованием кетгута и шелка). Санация брюшной полости проводилась до «чистой воды» 2-4 литрами растворов антисептиков (фурацилин, хлоргексидин). Операцию заканчивали дренированием брюшной полости 1-3 дренажами. В 2-х случаях выполнена назогастроинтестинальная интубация кишечника, в остальных случаях в желудок устанавливался зонд.

В послеоперационном периоде проводилась адекватная терапия, включающая антибиотики, анальгетики, антикоагулянты, инфузионную (кристаллоидные и коллоидные растворы), общеукрепляющую и противозвонную терапию.

Для количественного определения цитокинов использовали набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкинов в сыворотке крови ЗАО «Вектор-Бест» и автоматический спектрофотометр «Multiskan Ascent V1.25». Динамику показателей СРБ исследовали с помощью набора реагентов «DiaSys» иммунотурбидиметрическим тестом с использованием биохимического анализатора «Labio 200» в лаборатории иммунологических исследований «Рекон». Исследования выполнялись в динамике: на 3 и 7 сутки после операции. Контрольную группу составили 8 доноров.

Статистический анализ полученных результатов осуществлен с использованием пакетов «Excel» Statistica 6.0 с определением среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения (δ), ошибки средней арифметической (m). Степень статистической достоверности определена с помощью критериев Фридмана, Манна-Уитни. Результаты считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Динамика показателей ($M \pm m$) цитокинов (пг/мл) и СРБ (мг/л) в сыворотке крови больных при перфоративной язве, осложненной различными формами перитонита, после ушивания показана в таблице. За норму приняты данные контрольной группы из 8 доноров.

Как видно из таблицы 1, после ушивания перфоративной язвы, осложненной различными формами перитонита, показатели ИЛ-6, ФНО- α и СРБ имеют максимальные значения на 3-и сутки после операции. К 7-м суткам после операции данные показатели снижаются, но превосходят показатели контрольной группы. Причем, на 3-и и 7-е сутки после операции наблюдаются более высокие показатели ИЛ-6, ФНО- α и СРБ после ушивания перфоративной язвы, осложненной распространенным гнойным перитонитом, чем диффузной серозно-фибринозной формой, а минимальные – после ушивания перфоративной язвы, осложненной местным серозным перитонитом ($p < 0,05$). ИЛ-4 наоборот, повышался и имел максимальные значения на 7-е сутки после операции (а не на 3-и), но также превосходил показатель контрольной группы. Кроме того, на 3-и и 7-е сутки после операции отмечались более высокие значения ИЛ-4 после ушивания перфоративной язвы, осложненной распространенным гнойным перитонитом, чем диффузной серозно-фибринозной формой, а минимальные – после ушивания перфоративной язвы, осложненной местным серозным перитонитом ($p < 0,05$).

Таблица 1

Динамика показателей ($M \pm m$) цитокинов (пг/мл) и СРБ (мг/л) в сыворотке крови при перфоративной язве, осложненной различными формами перитонита, после ушивания перфорации

Показатель	Контрольная группа n=8	Форма перитонита					
		Распространенный гнойный (MPI 17-20 баллов) n=5		Диффузный серозно-фибринозный (MPI 6-12 баллов) n=8		Местный серозный (MPI 5-12 баллов) n=5	
		3-и сутки	7-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
ИЛ-4	$0,48 \pm 0,09$	$0,53 \pm 0,18^*$	$0,76 \pm 0,32$	$0,32 \pm 0,26$	$0,74 \pm 0,37$	$0,19 \pm 0,28$	$0,72 \pm 0,4^{**}$
ИЛ-6	$0,91 \pm 0,27$	$266,08 \pm 258,5^*$	$69,43 \pm 65,7$	$89,45 \pm 32,4$	$19,1 \pm 33,43$	$41,85 \pm 12,5$	$18,3 \pm 11,6^{**}$
ФНО-α	$0,77 \pm 0,27$	$7,56 \pm 4,96^*$	$4,15 \pm 3,08$	$6,67 \pm 3,24$	$3,19 \pm 2,98$	$4,71 \pm 22,0$	$2,44 \pm 1,3^{**}$
СРБ	$2,9 \pm 0,7$	$72,43 \pm 23,15^*$	$37,71 \pm 13,5$	$49,55 \pm 33,7$	$26,93 \pm 19,0$	$45,24 \pm 25,4$	$22,3 \pm 18,1^{**}$

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий на 3-и сутки между формами перитонита; ** – $p < 0,05$ – достоверность различий на 7-е сутки между формами перитонита и контрольной группой

У 11 больных послеоперационный период протекал без осложнений. У 7 больных (у 5 – с гнойным перитонитом, у 1 – с серозно-фибринозным и у 1 – с серозным перитонитом) наблюдались моторно-эвакуаторные нарушения в раннем послеоперационном периоде I-III степени, клинически проявлявшиеся вздутием и чувством тяжести в эпигастральной области, сопровождающиеся икотой, срыгиваниями или рвотой. У 2-х больных (у 1 – с серозным перитонитом, у 1 – с гнойным) послеоперационный период осложнился

пневмонией. Все осложнения под действием проводимой терапии к 7-м суткам разрешались с последующей выпиской из стационара (на 10-11-е сутки после диффузного серозно-фибринозного и местного серозного перитонитов, и на 13-14-е сутки после распространенного гнойного перитонита). Так как на 7-е сутки показатели ИЛ-6, ФНО- α и СРБ снижались, но были выше показателей контрольной группы, больным продолжали проводить антибактериальную (до 8-х суток), общеукрепляющую и противоязвенную терапию.

Заключение. Проведенные исследования и сравнительный анализ динамики уровня цитокинов и острофазного СРБ после ушивания перфоративной язвы, осложненной различными формами перитонита показали, что на 3-и сутки после операции отмечалась более высокая продукция ИЛ-6, ФНО- α и СРБ, которая снижалась к 7-м суткам, превосходя при этом показатели контрольной группы. Более высокие значения цитокинемии и СРБ наблюдались у больных с распространенным гнойным перитонитом на 3-и и 7-е сутки после операции, чем при других формах перитонита ($p < 0,05$). Таким образом, ИЛ-6 и ФНО- α являются дополнительными маркерами синдрома системной воспалительной реакции при перфоративной гастродуоденальной язве, осложненной различными формами перитонита. Регресс показателей провоспалительных интерлейкинов и острофазного СРБ указывают на стихание системной воспалительной реакции после ушивания перфоративной язвы, осложненной различными формами перитонита, а сохраняющиеся высокие значения данных показателей или их нарастание являются признаком сохраняющегося воспалительного процесса с развитием различных осложнений (формирование абсцесса брюшной полости или развитие перитонита).

ЛИТЕРАТУРА

1. Артмеладзе М.С. Хирургическая тактика при перфоративных язвах желудка и двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2007. – 21 с.
2. Гостищев В.К., Евсеев М.А., Головин Р.А. Перфоративные гастродуоденальные язвы: взгляд на проблему // Рус. мед. журнал. – 2005. – № 25. – С. 3-7.
3. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003. – № 3. – С. 20-35.
4. Минаев С.В. Значение цитокинов в патогенезе острой хирургической патологии брюшной полости // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 2. – С. 41-46.
5. Хаджаев О.Ч., Лупальцев В.Н. Лечение прободных гастродуоденальных язв // Хирургия. – 2001. – № 5. – С. 28-30.
6. Черных Е.Р. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа // Мед. иммунология. – 2001. – № 3. – С. 415-429.
7. Acevedo C., Suc B., Fourtanier G. Laparoscopic treatment of perforated peptic ulcer // Ann. Chir. – 1999. – Vol. 53, № 1. – P. 19-22.
8. Hillakivi T., Lang A., Tein A. [et al.]. Evaluation of risk factors for mortality in surgically treated perforated peptic ulcer // Hepatogastroenterology. – 2000. – Vol. 47, № 6. – P. 1765-1768.
9. Lee F.Y., Leung K.L., Lai B.S. Predicting mortality of patients operated on for perforated peptic ulcers // Arch. Surg. – 2001. – Vol. 136, № 1. – P. 90-94.
10. Provenzale D., Wong J.B., Onken J.E. [et al.]. Performing a cost effectiveness analysis: Surveillance of patients with ulcers // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93, № 2. – P. 93-97.

Топчиев Михаил Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414038, г. Астрахань, ул. Хибинская 2, тел. (8512) 45-91-38, e-mail: juranick@mail.ru

Шапошников Николай Юрьевич, аспирант очного отделения кафедры общей хирургии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

Кчибеков Элдар Абдугалимович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

Срибный Игорь Васильевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией иммунологических исследований «РЕКОН», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Трофимова 151/Мечникова, 39; тел.: (8512) 30-63-73