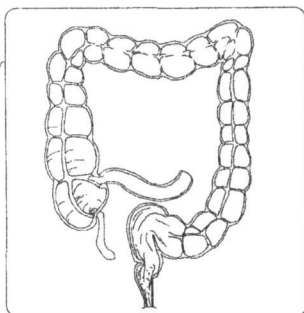


14. Langer C., Kley C., Neufang T. et al. // Chirurg. 2001. Vol.72, № 8. P.927-933.

15. Liakakas T., Karanikas L., Panagiatidis H., Dendrivas S. // Br. J. Surg. 1994. Vol.8, №2. P.248-249.

16. Park A., Birch D., Lovrics P. // Surgery. 1998. Vol.124. P.816-822.

17. Ramshaw B., Escartia P., Schrab J. et al. // Am. Surg. 1999. Vol.65, P.827-832.



УДК 616.381-002:577.175.14

Е.А. Чагина, Е.В. Маркелова, С.Н. Анцупов,
Г.А. Смирнов, В.А. Лазанович

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ТЕЧЕНИЕ ПЕРИТОНИТА: РОЛЬ ЦИТОКИНОВОГО ДИСБАЛАНСА

*Владивостокский государственный медицинский университет,
Краевая клиническая больница, г. Владивосток*

Перитонит — воспаление брюшины, представляет собой комплекс тяжелых патофизиологических реакций с нарушением функций всех органов и систем организма. Как правило, воспаление развивается локально, но в его реализации участвуют, в той или иной степени, практически все системы организма [1]. По современным представлениям, ведущая роль в патогенезе перитонита принадлежит нарушениям иммунного гомеостаза, которые усугубляются операционной травмой и наркозом. Вовлечение в процесс воспаления многих типов клеток, субклеточных элементов и органических систем предопределяет формирование сложных механизмов регуляции воспалительной и иммунной реактивности как на местном, так и на организменном уровне [2]. Ведущую роль в развитии воспалительной реакции занимает система цитокинов. Нормально функционирующие механизмы иммунной системы препятствуют бесконтрольному выделению цитокинов и других медиаторов воспаления. По мнению многих авторов, под влиянием хирургической операции в организме пациентов развивается дисбаланс в системе иммунитета, характеризующийся преобладанием активности Т-2-хелперов и выработки ими цитокинов, оказывающих антагонистическое действие на функциональную активность Т-1-хелперов [1-3]. В крови, в самом начале воспаления, одновременно появляются про- и противовоспалительные цитокины: ИЛ-8, ИЛ-12 и ИЛ-10 [3].

Целью нашего исследования явилось изучить продукцию про- и противовоспалительных цитокинов в динамике заболевания в зависимости от степени тяжести течения послеоперационного пе-

Резюме

В ходе исследования авторами было установлено, что у больных с перитонитом наблюдается дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем продукции цитокинов и тяжестью течения послеоперационного периода.

Е.А. Chagina, E.V. Markelova, S.N. Ancupov,
G.A. Smirnov, V.A. Lazanovich

POSTOPERATIVE COURSE OF PERITONITIS: ROLE OF CYTOKINES DYSBALANCE

VSMU, Regional hospital Vladivostok

Summary

During research by the authors was established, that at the patients with peritonitis a disbalance of inflammatory and anti-inflammatory cytokines was observed. The correlation interrelations between a level of production cytokines and grave of current postoperative period are revealed.

риода у больных с распространенным перитонитом.

Материалы и методы

В клиническое исследование было включено 30 больных, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии Краевой клинической больницы г. Владивостока, в возрасте от 18 до 70 лет, которые были оперированы по поводу различных форм распространенного перитонита (перфорации желудка и двенадцатипер-

Таблица 1

Динамика цитокинов у больных перитонитом в зависимости от степени тяжести течения послеоперационного периода

Исследуемые цитокины		Уровень цитокинов в группах (M±m, пг/мл)			
		I группа, n=10	II группа, n=13	III группа, n=7	здоровые доноры, n=30
ИЛ-8	I	62,20 ±21,35	157,6 ±38,76	171,00 ±67,62	13,4 ±1,3
	II	204,98 ±82,43	466,73 ±98,62	659,39 ±172,3	
ИЛ-10	I	29,52 ±2,05	27,44 ±6,13	14,62 ±5,80	14,14 ±0,8
	II	27,90 ±9,44	41,88 ±6,11	23,27 ±1,73	
ИЛ-12p70	I	8,90 ±3,64	4,34 ±2,75	2,96 ±2,47	7,46 ±0,6
	II	58,37 ±12,95	10,13 ±2,94	4,05 ±0,66	
ИЛ-12p40	I	200,54 ±40,17	76,68 ±23,97	129,69 ±31,40	17,58 ±10,95
	II	34,95 ±8,57	206,98 ±19,62	14,46 ±3,25	

Примечание. I — исследование в 1-3 сут.; II — исследование на 5-7 сут.

стной кишки, острый деструктивный холецистит, гнойно-воспалительные осложнения панкреонекроза). Все больные были оперированы в экстренном порядке в условиях комбинированной общей анестезии. Оперативное вмешательство проводилось во всех случаях после соответствующей предоперационной подготовки. После оперативного вмешательства больные в течение всего клинического периода находились в отделении интенсивной терапии, где им были проведены комплексная терапия и необходимые обследования.

Пациенты, в зависимости от степени тяжести течения послеоперационного периода, были разделены на три группы: I группа — со средней степенью тяжести (10 чел.); 2 группа — с тяжелым течением послеоперационного периода (13 чел.); 3 группа — с повторной релапаротомией (7 чел.). Степень тяжести течения послеоперационного периода оценивалась по данным обследования больных и анализа соответствия клинической картины критериям синдрома системной воспалительной реакции (CCBP, или SIRS — systemic inflammatory response syndrome) и сепсиса, сформулированным на Согласительной конференции Американского колледжа пульмонологов и Общества медицины критических состояний в Чикаго в 1991 г. с дополнениями R.C. Bone и Rangel-Frausio и R.P. Wensel [8]. Одновременно с этим во 2 группе больных было выделено две подгруппы: I подгруппа — с неосложненным послеоперационным периодом (8 чел.); II подгруппа — с осложнениями послеоперационного периода (нозокомиальная пневмония с летальным исходом — 5 чел.). Исследования проводили в динамике послеоперационного периода в 1-3 и 5-7 сут. Забор материала (крови) осуществляли натощак в утренние часы. Определяли концентрацию провоспалительных (ИЛ-8, ИЛ-12 (p40), ИЛ-12 (p70)) и противовоспалитель-

Таблица 2

Уровень цитокинов в сыворотке крови больных перитонитом с тяжелым течением послеоперационного периода (2 группа)

Исследуемые цитокины		Уровень цитокинов (M±m, пг/мл)		
		I подгруппа n=7	II подгруппа n=6	здоровые доноры, n=30
ИЛ-8	I	642,53 ±207,34	82,70 ±29,11	13,4 ±1,3
	II	137,31 ±65,64	254,58 ±18,03	
ИЛ-10	I	142,69 ±61,36	7,34 ±2,37	14,14 ±0,8
	II	38,99 ±7,21	38,73 ±5,56	
ИЛ-12p70	I	5,21 ±2,63	3,18 ±0,71	7,46 ±0,6
	II	6,97 ±2,45	11,37 ±3,89	
ИЛ-12p40	I	91,30 ±35,83	56,40 ±10,40	17,58 ±10,9
	II	181,78 ±19,13	116,31 ±51,26	

Примечание. I — исследование в 1-3 сут.; II — исследование на 5-7 сут.

ных (ИЛ-10) цитокинов. Определение ИЛ-8, ИЛ-10 и ИЛ-12 (p70) и ИЛ-12 (p40) проводилось иммуноферментным методом с использованием реактивов "R & D diagnostic Inc" (США).

В качестве контроля при исследовании уровней цитокинов в сыворотках крови использовались 30 образцов сыворотки крови безвозмездных практически здоровых доноров, постоянно проживающих в г. Владивостоке.

Результаты и их обсуждение

В ходе проведенных исследований установлено, что у больных с перитонитом наблюдается дисбаланс в системе про- и противовоспалительных цитокинов.

Во всех группах сравнения зафиксировано достоверное повышение продукции ИЛ-8, который является сильным хемоаттрактантом. Он активизирует и привлекает нейтрофилы в очаг воспаления, усиливает их адгезию и дегрануляцию, активизирует выброс супероксидных радикалов и фагоцитоз [5]. Выявлено, что продукция данного цитокина выше показателей контрольной группы на протяжении всего периода исследований как в группе со средней степенью тяжести течения послеоперационного периода, так и в группах с тяжелым течением и релапаротомией. При этом содержание ИЛ-8 в сыворотке крови в 3 и 2 группах составило 659,39±172,29 пг/мл и 466,73±98,62 пг/мл соответственно, превышая уровень ИЛ-8 в 1 группе на 204,98±82,42 пг/мл, и коррелировало со степенью тяжести течения послеоперационного периода перитонита, отражая процесс гиперактивации иммунной системы (табл.1).

При этом в динамике заболевания во 2 группе больных, с тяжелым течением послеоперационного периода, наблюдалось увеличение уровня продукции ИЛ-8 как в I подгруппе (больные с неосложненным течением), так и во II подгруппе (боль-

ные с осложненным течением послеоперационного периода), в сравнении с контрольной группой уже в начале заболевания с нарастанием его уровня на 5-7 сут. (табл. 2). Такая закономерность была выявлена и в 3 группе больных с релапаротомией. Высокий уровень ИЛ-8 (более 80 пг/мл) в дебюте заболевания может служить критерием развития послеоперационных осложнений.

Проведенный анализ позволил установить изменение уровня продукции ИЛ-12. Являясь провоспалительным цитокином, он продуцируется макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками, активированными лимфоцитами. Одним из важнейших эффектов ИЛ-12 является способность поворачивать дифференцировку Th0 в сторону Th1, кроме того он представляет собой связующее звено между механизмами неспецифической защиты и специфическим иммунным ответом. Одновременно ИЛ-12 является ключевым цитокином для усиления клеточно-опосредованного иммунного ответа и инициации эффективной противоинойфекционной защиты против вирусов, бактерий, грибов и простейших [7]. ИЛ-12 имеет в своей структуре тяжелую — 40кД (p40) и легкую — 35кД (p35) цепи. Функциональную активность проявляет гетеродимер ИЛ-12p70. Гомодимер p40 является естественным антагонистом ИЛ-12, который продуцируется макрофагами в ответ на воспалительные стимулы одновременно с ИЛ-12, но в значительном избытке. В естественных условиях гомодимеры ИЛ-12p40 связываются с рецептором ИЛ-12, не проявляя биологической активности [6]. В нашем исследовании зафиксировало нарастание уровня продукции ИЛ-12p70 у больных в 1 группе на 5-7 сут., что свидетельствует об усилении клеточно-опосредованного иммунного ответа и инициации противоинойфекционной защиты. У больных во 2 группе с тяжелым течением послеоперационного перитонита и больных с релапаротомией показатели продукции ИЛ-12p70, напротив, были низкими в динамике исследования, с незначительным повышением его уровня к 5-7 сут., оставаясь при этом ниже показателей контрольной группы. Это может свидетельствовать о снижении способности моноцитов/макрофагов продуцировать ИЛ-12p70 у данной категории больных. Одновременно с этим были выявлены изменения уровня продукция ИЛ-12p40, который является естественным антагонистом ИЛ-12 [6, 7]. Во 2 группе больных, с тяжелым течением послеоперационного периода, высокий уровень продукции данного цитокина был зафиксирован уже в дебюте заболевания как в I (91,30±35,83), так и во II (56,40±10,40) подгруппах с максимальными показателями на 5-7 сут., что может свидетельствовать об иммунной дисрегуляции в отношении угнетения клеточных механизмов иммунитета. Анализируя показатели продукции ИЛ-12p40 в группе средней степени тяжести и в группе с релапаротомией, мы выявили такую же закономерность.

Мониторинг продукции ИЛ-10 позволил выявить определенные отличия. Если в группе боль-

ных со средней степенью тяжести послеоперационного периода показатели продукции данного цитокина были выше показателей контрольной группы, при этом в 1-3 и 5-7 сут. определялись на одном уровне, то содержание ИЛ-10 на 5-7 сут. в группах с тяжелым течением ($p<0,05$) и релапаротомией ($p<0,001$) нарастало.

Провоспалительный цитокин ИЛ-10 вырабатывается Th2- клетками, подавляет синтез цитокинов, вырабатываемых Th1- клетками, а также снижает активность макрофагов и продукцию провоспалительных цитокинов [3, 7].

Уровень продукции противовоспалительного ИЛ-10 во 2 группе больных был выше ($p<0,05$) у больных с неосложненным течением послеоперационного периода, в сравнении с контролем. При этом в 1-3 сут. показатели продукции данного цитокина у больных с релапаротомией и больных с нозокомиальной пневмонией были ниже показателей контрольной группы, что может служить критерием развития послеоперационных осложнений. Однако в этой подгруппе продукция ИЛ-10 достоверно повышалась на 5-7 сут. ($p<0,001$), что может являться прогностически благоприятным критерием дальнейшего течения послеоперационного периода. Таким образом, в результате проведенных исследований была выявлена корреляционная зависимость между уровнем продукции ИЛ-10 и степенью тяжести течения послеоперационного периода перитонита.

В ходе нашего исследования выявлена корреляционная зависимость между уровнем продукции ИЛ-8 и ИЛ-10 в обеих подгруппах у больных с тяжелым течением послеоперационного периода. Подобная закономерность определяется и в группе больных с релапаротомией.

Выводы

1. При перитоните развивается дисбаланс в системе про- и противовоспалительных цитокинов, что приводит к формированию вторичной недостаточности клеточного звена иммунитета, связанной с самим заболеванием, операционной травмой, применением наркоза.

2. Разнонаправленные показатели ИЛ-12p70 и ИЛ-12p40, снижение продукции ИЛ-10 свидетельствуют об угнетении активности Th1-клеток.

3. Повышение уровня ИЛ-8 и ИЛ-12 p40 на 5 сут. может свидетельствовать о развитии послеоперационных осложнений.

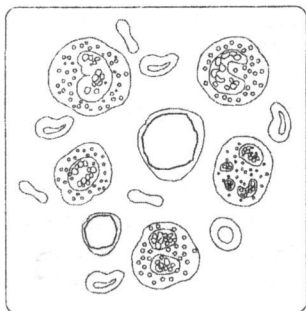
4. Целесообразно применение иммуномодуляторов у больных перитонитом для устранения дисбаланса в системе цитокинов и вероятности развития послеоперационных осложнений.

Л и т е р а т у р а

1. Черешнев А.А., Гусев Е.Ю. // Мед. иммунология. 2001. Т.3, №1. С.361-368.
2. Брискин Б.С., Савченко З.И., Хачатрян Н.Н. и др. // Антибиотики и химиотерапия. 2000. Т.45, №2. С. 15-21.
3. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. // Клетки иммунной системы. СПб: Наука, 2000. 231 с.

4. Кузин М.И. // Хирургия. 2000. №2. С.54-59.
5. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаление. 2003. Т.2, №3. С. 20-33.
6. Фрейдлин И.С. // Иммунология. 1999. №4. С.5-9.

7. Green M., Larkin J., Subramaniam P. // Biochem. and biophys. research commun. 1998. Vol. 243, P.170-176.
8. Rangel-Frausto M.S., Wenzel R.P. // Sepsis and Multijrgan Failure/Baltimore, 1997. P.27-34.



УДК 617 - 001.32 : 616.153.915 - 08

Е.Н. Самсонова, В.Ю. Радустов, Д.Д. Цырендоржиев, А.В. Ефремов

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ В ДЕКОМПРЕССИОННОМ ПЕРИОДЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СИНДРОМА ДЛИТЕЛЬНОГО СДАВЛЕНИЯ

*Новосибирская государственная медицинская академия МЗ РФ,
ГУ "Научный центр клинической и экспериментальной медицины
СО РАМН", г. Новосибирск*

Синдром длительного сдавления (СДС) занимает 15-24% в структуре травматических поражений [9] и характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью даже в условиях специализированных стационаров [12, 15]. Клинические проявления СДС во многом обусловлены развитием полиорганной недостаточности (ПОН) [7, 18, 19]. Развитие последующего эндотоксикоза усугубляет эти нарушения [4]. Возможность развития ПОН после травмы предопределяется различными факторами, такими как тяжесть, реактивность и резистентность организма, состоянием различных органов и систем [3]. Приходится констатировать, что на сегодняшний день вклад каждого из этих факторов в развитие патофизиологических сдвигов при СДС, включая и развитие вторичных поражений внутренних органов, недостаточно выяснен. В основе концепции недостаточности функции жизненно важных органов лежит неспецифичность механизма ее возникновения и тесная взаимосвязь ее с тяжестью травмы, сроком и качеством оказания специализированной помощи [16]. Причину ПОН многие авторы видят в поступлении в кровь при СДС продуктов раздавливания мягких тканей: миоглобина, гистамина, серотонина, олиго- и полипептидов, калия и др. [10, 11, 13]. В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе обсуждается новая концепция ответной реакции организма на действие различных по своему происхождению повреждающих факторов в виде синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). Однотипность проявлений ССВО при действии различных патогенных

факторов обусловлена общими механизмами развития системного повреждения. Одно из главных мест в запуске ССВО отводится эндотоксину (липополисахариду). Нам представилось интересным изучить содержание липополисахарида (ЛПС) в сыворотке крови в динамике экспериментального СДС и рассмотреть возможность его участия в патогенезе ПОН.

ЛПС представляет собой сложный гликолипид, находящийся на наружной мембране грамотрицательных бактерий и являющийся эндотоксином, который освобождается после разрушения бактериальной клетки. ЛПС — высокоиммуногенный агент, относящийся к тимуснезависимым антигенам и обладающий широким спектром биологического воздействия на организм хозяина. Структурно ЛПС является высокомолекулярным соединением, построенным из множества мономеров с мол. массой 3-5 кД [20].

Известно, что ЛПС грамотрицательных бактерий индуцирует секрецию моноцитами, макрофагами и нейтрофилами провоспалительных цитокинов, действие которых проявляется типичными признаками интоксикации в виде лихорадки, нарушения гемодинамики, гемостаза, а в последующем дисфункцией и недостаточностью со стороны внутренних органов: сердца, легких, почек, печени и др.

Материалы и методы

Эксперименты проводились на 42 крысах-самцах линии Вистар весом 230-250 г. Животные содержались в стандартных условиях и диете в