

© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.381-002-037:616.381-003.217::612.017.1

Л.Л.Плоткин, В.Н.Бордуновский, О.В.Парфенова, Д.М.Смирнов, А.А.Сачко,
А.М.Беспалов

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ЭКССУДАТА У ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Кафедра хирургических болезней и урологии (зав. — проф. В.Н. Бордуновский) Челябинской государственной медицинской академии

Ключевые слова: перитонит, прогноз.

Введение. Несмотря на разработку и совершенствование методов хирургического лечения, показатель летальности у больных с распространенным перитонитом остается высоким вследствие прогрессирования эндотоксикоза и развития системных органических нарушений [4]. Даже после устранения или отграничения источника инфекции, самой тщательной санации брюшной полости, активного дренирования и массивной антибактериальной терапии, у 30–50% больных в различные сроки после операции имеет место развитие системных и местных осложнений [1]. В настоящее время существует проблема определения вероятности риска возникновения этих осложнений. Более 20 лет названную проблему пытаются решать оценкой прогноза течения перитонита с помощью различных шкал: APACHE II, SAPS, Менгеймского индекса перитонита, прогностического индекса релапаротомии. Однако в настоящее время доказано, что все используемые шкалы обладают достаточно низкой чувствительностью, высокой специфичностью и низкой дискриминационной способностью в отношении индивидуального прогноза [3]. Более признанным для индивидуального прогнозирования перитонита является индекс брюшной полости (ИБП). Доказано, что значение ИБП более 13 баллов является неблагоприятным фактором, и его величина может быть одним из показаний к релапаротомии. Вместе с тем, снижение ИБП ниже 10 баллов может служить обоснованием к прекращению режима этапных вмешательств [3].

В настоящее время доказан факт генетической детерминации воспалительного ответа организма и, в частности, у пациентов с перитонитом [8]. Однако генетические исследования в клинике неотложной хирургии мало реальны. Актуальным является поиск независимых предикторов прогноза течения перитонита. Одним из них считается эффективная концентрация альбумина (ЭКА) [2]. Чувствительность и специфичность определения

ЭКА соответствует 60 и 95%, что требует дальнейшего изучения этого маркера прогноза течения перитонита [3].

В 2003 г. P.O.Gregory [5] у пациентов с тупой травмой живота нашел зависимость между уровнем интерлейкина-6 (ИЛ-6) перитонеального экссудата и степенью прогрессирования системной воспалительной реакции. Двумя годами позже, в эксперименте на мышках с индуцированным грамотрицательным перитонитом, была выявлена связь между концентрацией ИЛ-6 в брюшной полости и исходом заболевания [6]. Аналогичные данные получены другими авторами в исследовании у 50 пациентов с распространенным перитонитом. У них отмечено достоверное увеличение ИЛ-6 перитонеального экссудата ($p=0,03$) по сравнению с 50 больными с несложным аппендицитом и колоректальным раком. Содержание ИЛ-6 не коррелировало с возрастом, полом пациентов, продолжительностью заболевания и уровнем ИЛ-6 в плазме крови больных. Однако получена высокая степень корреляции ИЛ-6 перитонеального экссудата с числом осложнений [7].

Цель исследования — изучить возможность использования ИЛ-6 перитонеального экссудата для прогноза течения и исхода распространенного перитонита.

Материал и методы. Проведено проспективное продольное контролируемое исследование, в которое включены 205 больных с распространенным перитонитом.

Критерий включения: верифицированный во время первой лапаротомии перитонит, занимающий более пяти анатомических областей брюшной полости с ИБП более 13 баллов.

Причинами развития перитонита явились: прободные гастродуоденальные язвы ($n=27$; 14%), травма органов брюшной полости ($n=61$; 32%), острый аппендицит ($n=24$; 13%), острая кишечная непроходимость ($n=36$; 19%), несостоятельность анастомозов после операций на органах брюшной полости ($n=28$; 15%), прободение опухоли толстого кишечника ($n=13$; 7%). Средний возраст больных был ($48\pm 0,5$) лет, среди них 74,6% мужчин. Показатель летальности составил 50,7%.

Оценка тяжести состояния пациентов проводилась по шкале APACHE II. Оценка тяжести перитонита осу-

щественная подсчету ИБП [3]. Уровень ИЛ-6 в плазме и перитонеальном экссудате определялся методом иммуноферментного анализа. Экссудат из брюшной полости аспирировали в стерильную пробирку сразу после лапаротомии (релапаротомии). Контрольная группа была образована из 20 пациентов с простым аппендицитом, у которых уровень ИЛ-6 в брюшной полости был (124 ± 21) пг/мл.

Критерий исключения: из исследования были исключены случаи распространенного перитонита, если очаг внутрибрюшной инфекции был ликвидирован в ходе первой операции, а ИБП был меньше 13 баллов. Всего из исследования исключено 16 (7,8%) пациентов.

Осложнения зарегистрированы у 68 (36%) больных: нагноение послеоперационной раны, кишечные свищи, эвентрация, аррозивные кровотечения.

Результаты и обсуждение. Распределение пациентов с распространенным перитонитом в зависимости от исходного значения ИБП представлено в табл. 1.

Согласно данным таблицы, у больных с ИБП=18–23 балла достоверно выше оценка тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II в сравнение с пациентами, имеющими ИБП=13–18 баллов. Содержание ИЛ-6 в плазме крови и перитонеальном экссудате первой из названных групп также было достоверно выше, чем концентрация названного маркера в группе пациентов с ИБП=13–18 баллов. Больные с ИБП=18–23 баллов чаще подвергались оперативным вмешательствам, у них же получено достоверно большее число осложнений. Показатели летальности и длительности госпитализации коррелировали с величиной ИБП.

В ходе дальнейшего исследования была изучена динамика содержания ИЛ-6 перитонеального экссудата в зависимости от количества релапаротомий у пациентов с ИБП=13–18 баллов. Все больные ($n=160$) были разделены на четыре группы. 1-я группа ($n=47$) образована из

пациентов, у которых первая лапаротомия завершилась временным закрытием брюшной полости. В остальных трех группах апоневроз ушивался. Различия между группами заключались лишь в количестве повторных операций. У пациентов 2-й группы ($n=36$) была произведена одна релапаротомия, в 3-й группе ($n=49$) две и в 4-й группе ($n=28$) — три релапаротомии (табл. 2).

Согласно полученным данным, содержание ИЛ-6 перитонеального экссудата в 6–10 раз превышало его концентрацию в контрольной группе. С увеличением количества релапаротомий уровень ИЛ-6 также возрастал. Более того, у пациентов 3-й и 4-й группы эти различия были достоверны в сравнение с концентрацией аналогичного показателя у больных 1-й и 2-й группы.

В эксперименте на мышах было зафиксировано увеличение ИЛ-6 брюшной полости в ответ непосредственно на лапаротомию [6]. Для подтверждения этого феномена было изучено содержание ИЛ-6 в перитонеальном экссудате у 40 больных с деструктивными формами холецистита, не осложненного перитонитом, в зависимости от вида хирургического вмешательства: лапаротомия, мини-лапаротомия, лапароскопическая холецистэктомия. Все больные, сопоставимые по демографическим показателям, сопутствующей патологии, тяжести состояния, были разделены на три группы. В 1-й группе ($n=10$) операция проводилась лапаротомным доступом, во 2-й группе ($n=15$) была произведена мини-лапаротомия и в 3-й группе ($n=15$) — лапароскопическая холецистэктомия. В результате оказалось, что любой вид лапаротомии приводит к увеличению концентрации ИЛ-6 в брюшной полости в сравнении с лапароскопическим вмешательством (рис. 1).

Таблица 1

Распределение изучаемых показателей в зависимости от величины исходного индекса брюшной полости у больных с распространенным перитонитом ($n=189$)

Показатели	ИБП	
	13–18 баллов ($n=160$)	18–23 балла ($n=29$)
АРАСНЕ II, баллы	$15 \pm 2,1$	$24 \pm 2,2^*$
ИЛ-6 ^п , пг/мл	$177 \pm 10,8$	$296 \pm 12,5^*$
ИЛ-6 ^б , пг/мл	805 ± 87	$1216 \pm 98^*$
Число релапаротомий	1–3	Более 3
Количество осложнений (%)	17 (25)	51 (75)*
Показатель летальности (%)	38,4	68*
Длительность госпитализации, дни	$24 \pm 3,2$	$36 \pm 2,8^*$

Примечание. ИЛ-6^п — плазмы крови; ИЛ-6^б — перитонеального экссудата.

* $p < 0,05$.

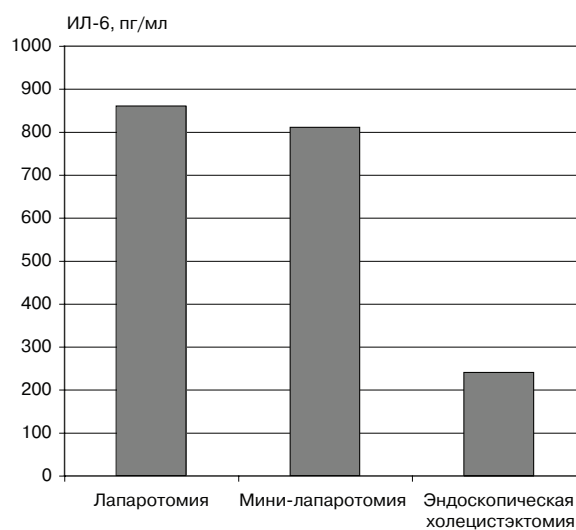


Рис 1. Зависимость уровня ИЛ-6 в брюшной полости у больных с деструктивным холециститом от вида хирургического доступа.

Таблица 2

**Динамика содержания интерлейкина-6 перитонеального экссудата
в зависимости от количества релапаротомий у больных с ИБП=13–18 баллов**

Показатель	1-я группа (n=47)	2-я группа (n=36)	3-я группа (n=49)	4-я группа (n=28)
ИЛ-6 ^б пг/мл	805±87	815±102	1286±114*	1451±104*

Примечание. ИЛ-6^б — уровень маркера в брюшной полости.

* p<0,05.

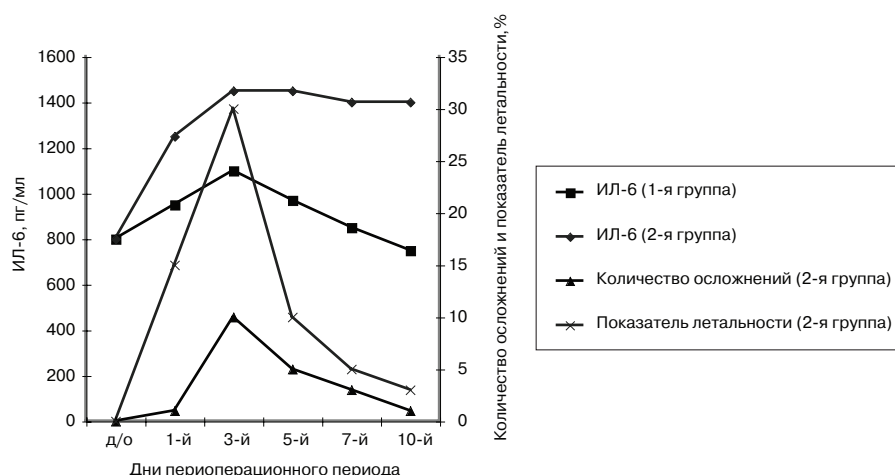


Рис. 2. Зависимость количества осложнений и исхода течения распространенного перитонита у больных с ИБП=18–23 балла от динамики содержания ИЛ-6 в брюшной полости.

Кроме того, была изучена зависимость количества осложнений и показателя летальности от уровня ИЛ-6 перитонеального экссудата и количества у 29 пациентов с ИБП=18–23 балла. В зависимости от исхода все больные были разделены на две группы. В 1-ю — вошли 11 пациентов с благоприятным исходом, а 2-я группа образована из 18 больных с неблагоприятным исходом (рис. 2).

Согласно полученным данным, у пациентов с одинаковым ИБП количество осложнений и исход коррелировали с концентрацией ИЛ-6 в брюшной полости. Более того, максимальное количество осложнений и летальных исходов возникает на пике увеличения ИЛ-6 в перитонеальном экссудате.

Выводы. 1. Содержание ИЛ-6 перитонеального экссудата коррелирует с тяжестью состояния пациентов с распространенным перитонитом.

2. Одним из факторов, обуславливающих массивный выброс ИЛ-6 в брюшную полость, является лапаротомия.

3. У больных с одинаковым значением индекса брюшной полости определение уровня ИЛ-6 перитонеального экссудата может служить дополнительным прогностическим маркером

для уточнения возможного риска возникновения осложнений и наступления летального исхода.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гиткович В.Е., Гайнулин Ш.М. Абдоминальный сепсис (часть III) // Вестн. интенсивной тер.—1997.—№ 1.—С. 12–16.
2. Гридчик И.Е., Закиров Д.Б., Пар В.И. К прогнозу течения абдоминального сепсиса // Вестн. интенсивной тер.—2004.—№ 1.—С. 32–36.
3. Перитонит: Практическое руководство / Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда, М.И.Филимонова.—М.: Литтера, 2006.—208 с.
4. Плоткин Л.Л. Органная дисфункция у пациентов абдоминальным сепсисом.—Челябинск: Книга, 2007.—351 с.
5. Gregory P.O. Relation between cytokine IL-6 levels and the occurrence of systemic complications in patients with multiple injuries and blunt abdominal trauma // Spr. Arh. Celok Lek.—2003.—Vol. 131, № 3–4.—P. 118–121.
6. Kuhn R., Schubert D., Toutenhahn J. et al. Effect of intraperitoneal application of an endotoxin inhibitor on survival time in a laparoscopic model of peritonitis in rats // World J. Surg.—2005.—Vol. 29, № 6.—P. 766–770.
7. Yamamoto T., Umegae S., Kitagawa T., Matsumoto H. Intraperitoneal cytokine productions and their relationship to peritoneal sepsis and systemic inflammatory markers in patients with inflammatory bowel disease // Dis.Colon Rectum.—2005.—Vol. 48, № 5.—P. 1005–1015.

Поступила в редакцию 15.05.2009 г.

L.L.Plotkin, V.N.Bordunovsky, O.V.Parfenova,
D.M.Smirnov, A.A.Sachko, A.M.Bespalov

THE PROGNOSTIC ROLE OF INTERLEUKIN-6 OF PERITONEAL EXUDATE IN PATIENTS WITH DIFFUSE PERITONITIS

A prospective longitudinal controlled investigation of 189 patients with secondary diffuse peritonitis was performed. A correlation between the level of interleukin-6 of peritoneal exudate, the severity of the patients' state, the number of complications and outcome of the course of the disease was established. The maximal number of complications and unfavorable outcomes falls on the peak value of interleukin-6.