

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ЯЗВЕННЫМ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ

В. А. АЛЛАХВЕРДИЕВ

*Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджанская Республика,
ГУ «Институт общей и неотложной хирургии НАМН Украины им. В. Т. Зайцева», Харьков,
Украина*

Проанализировано состояние цитокинового статуса при хирургическом лечении пациентов с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями. Для оценки цитокинового статуса организма в сыворотке крови больных в динамике изучена концентрация $TNF\alpha$, $IFN\gamma$, $IL-1$, $IL-2$, $IL-4$, $IL-6$, $IL-8$ и $IL-10$. Отмечен дисбаланс системных и локальных показателей цитокинов, при котором хирургическое вмешательство на фоне базисной консервативной терапии не приводит к его восстановлению и требует проведения адекватной цитокинотерапии.

Ключевые слова: цитокиновый статус, острые язвенные гастродуоденальные кровотечения, кровопотеря.

В начале XXI в., несмотря на общепризнанные успехи медицины и развитие высоких технологий, лечение больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями (ОЯГДК) остается актуальной проблемой гастроэнтерологии. В разных странах мира язвенная болезнь (ЯБ) встречается в среднем у 7–10% взрослого населения и в 30% случаев осложняется кровотечением [1]. В последние годы послеоперационная летальность остается в пределах 10–15% [2].

В настоящее время при ОЯГДК для достижения поставленной цели — окончательного гемостаза и излечения язвы используются порой диаметрально противоположные подходы, обширный спектр средств и способов локального и системного воздействия на язву [2–8].

Рецидивы кровотечения наблюдаются у 10,1–19,1% больных [9], при этом летальность достигает 35–75% [3, 10].

Согласно современной концепции патогенеза ЯБ является мультифакторальным системным гастроэнтерологическим заболеванием, в развитии которого важную роль играет состояние иммунного статуса организма [11, 12]. *Helicobacter pylori* (*Hp*) как повреждающий фактор лишь запускает цикл цитопатогенных реакций [13] у той части больных, у которых наблюдается недостаточность защитных, прежде всего иммунных, механизмов, и только сочетанное влияние *Hp* и иммунных нарушений может в определенных условиях привести к развитию ЯБ [11].

Цитокины — неотъемлемые участники иммунных реакций, универсальные регуляторы межклеточных взаимодействий. Как новая самостоятельная система саморегуляции иммунитета они выполняют в организме многочисленные функции, в частности принимают участие в межклеточной передаче сигналов, формировании и регуляции

защитных реакций, становлении и функционировании адаптивного иммунного ответа [14–16]. К настоящему времени цитокиновый статус больных ЯБ, в частности с ОЯГДК, исследован недостаточно [13].

Цель исследования — изучить системное содержание цитокинов при кровопотере различной степени при ОЯГДК в динамике хирургического лечения.

Анализ системных показателей цитокинового статуса был проведен у 39 больных с ОЯГДК в возрасте от 18 до 76 лет. У 9 из них была ЯБ желудка, у 29 — ЯБ двенадцатиперстной кишки (ДПК) и у 1 — сочетанная язва. Тяжесть кровопотери оценивали по А. А. Шалимову: кровопотеря легкой степени установлена у 13, средней — у 12 и тяжелой — у 14 пациентов.

Эндоскопический гемостаз был применен у 17 больных, у 4 он оказался неэффективным, у 3 пациентов отмечен рецидив кровотечения. Эндоскопическая оценка гемостаза была таковой: F1a — у 2 больных, F1b — у 4, F1a — у 3, F1b — у 2, F1c — у 6 и F1d — у 22.

По экстренным показаниям прооперированы 7 пациентов, срочные вмешательства выполнены у 10 и отсроченные — у 22 больных.

Среди 28 больных выявлен *Hp*, у 11 пациентов инфекция отсутствовала.

У всех больных забор венозной крови осуществляли при поступлении, через 3, 7 и 14 сут после оперативного вмешательства. Концентрацию провоспалительных ($TNF\alpha$, $IFN\gamma$, $IL-1$, $IL-2$, $IL-6$ и $IL-8$) и противовоспалительных ($IL-4$, $IL-10$) цитокинов определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реактивов фирмы «Dender Medsystems» (США). Изучали также соотношение $TNF\alpha/IL-10$ и $IL-2/IL-4$.

Содержание провоспалительного ИЛ-6 в желудочном содержимом до операции определяли у 37 больных, а в моче в динамике — у всех оперированных.

За норму приняли аналогичные показатели у 15 практически здоровых лиц.

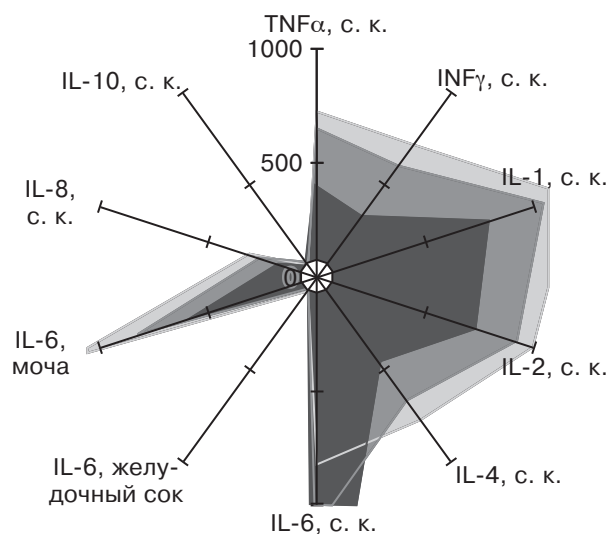
Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием метода вариационной статистики и непараметрического анализа (Уилкоксона — Манна — Уитни).

У всех обследованных больных до операции по сравнению со здоровыми людьми выявлены изменения локальных и системных уровней про- и противовоспалительных цитокинов. Так, статистически достоверно концентрация в сыворотке крови $\text{TNF}\alpha$ была в 6 раз, $\text{IFN}\gamma$ — в 5,6 раза, ИЛ-1 — в 10 раз, ИЛ-2 — в 8,9 раза, ИЛ-6 — в 12,2 раза, ИЛ-8 — в 2,6 раза, ИЛ-4 — в 6,5 раза больше, а ИЛ-10 — на 45,4% меньше показателя нормы. У этих больных индексы соотношения $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$ в 14,6 раза ($p < 0,001$), а ИЛ-2/ИЛ-4 — на 38,6% ($p < 0,01$) превосходили нормальные значения. До операции концентрация ИЛ-6 в желудочном и дуоденальном содержимом в среднем составила $3,68 \pm 0,22$ пкг/мл при норме $6,19 \pm 0,44$ пкг/мл, т. е. меньше на 40,5% ($p < 0,001$). Уровень ИЛ-6 в моче до операции статистически достоверно превышал норму в 8,5 раза.

Сравнительная оценка локального и системного уровней изученных цитокинов показала, что их содержание в биосредах зависело от степени тяжести кровопотери (рисунок).

В таблице представлены результаты изучения показателей цитокинов в сыворотке крови оперированных больных в динамике.

Системная концентрация всех изученных цитокинов в первые трое суток после операции



Дооперационное содержание про- и противовоспалительных цитокинов у больных в зависимости от степени тяжести кровопотери: □ — норма; ■ — легкая; ■ — средняя; ■ — тяжелая; с. к. — сыворотка крови

у больных с кровопотерей разной степени тяжести статистически достоверно повышается по сравнению с исходным значением. При легкой степени тяжести кровопотери сывороточное содержание провоспалительных цитокинов в дальнейшем начинает снижаться, однако на 14-е сутки по-прежнему остается значительно выше нормы. У таких больных до операции повышенная концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-4 в сыворотке крови во все сроки наблюдения после операции начинает повышаться и на 7-е сутки достигает максимального значения — $90,1 \pm 13,7$ пкг/мл ($p < 0,001$) при норме $3,3 \pm 0,4$ пкг/мл. При легкой степени кровопотери сниженное до операции содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10 на 33,1% ($p < 0,05$) после операции повышается по сравнению с исходным значением, но на 14-е сутки нормализуется.

При средней степени тяжести кровопотери повышенные концентрации провоспалительных цитокинов $\text{IFN}\gamma$, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови до операции начинают достоверно повышаться в течение первых трех суток после оперативного вмешательства. В дальнейшем на 14-е сутки после операции их уровень падает соответственно в 3,6 ($p < 0,001$), 7,2 ($p < 0,001$), 13,9 ($p < 0,001$), 9,2 ($p < 0,001$) и 2 раза ($p < 0,001$), оставаясь выше нормы. У этих больных концентрация $\text{TNF}\alpha$ в сыворотке крови до операции в 6,6 раза ($p < 0,001$) превышает норму и повышается на 7-е сутки после операции в 1,9 раза по сравнению с исходным показателем. В дальнейшем его содержание начинает снижаться, и на 14-е сутки остается больше нормы в 5,6 раза ($p < 0,001$). До операции повышенная концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в сыворотке крови в первые 7 сут после операции начинает возрастать, но в дальнейшем уменьшается и на 14-е сутки остается в 15,7 раза ($p < 0,001$) выше показателя у здоровых лиц. При кровопотере средней тяжести сниженная на 45,6% до операции концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10 ($p < 0,001$) после операции в течение всего срока наблюдения повышается и на 14-е сутки остается на 32,5% ($p < 0,05$) меньше нормы.

У больных с тяжелой степенью кровопотери на фоне дооперационных высоких показателей $\text{IFN}\gamma$, ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8 происходит значительное повышение содержания их в сыворотке крови в первые дни после операции. После 3 сут происходит некоторое снижение их концентрации. На 14-е сутки после операции содержание $\text{IFN}\gamma$ в 4,4 ($p < 0,001$), ИЛ-2 — в 12,7 ($p < 0,001$), ИЛ-6 — в 11,3 ($p < 0,001$) и ИЛ-8 — в 2,5 раза ($p < 0,001$) остается больше нормального показателя. У этих больных до 7 сут после операции отмечается достоверное возрастание концентраций $\text{TNF}\alpha$ и ИЛ-1 по сравнению с нормой и исходными значениями до операции. В дальнейшем наблюдается некоторое снижение содержания обоих цитокинов в сыворотке крови, на 14-е сутки концентрация $\text{TNF}\alpha$

Динамика содержания про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови оперированных больных при различной степени тяжести кровопотери

Цитокины, пкг/мл	Степень тяжести кровопотери	Сроки исследования				Норма
		до операции	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	
TNF α	Легкая	21,0 \pm 2,9 13,7–45,6***	40,5 \pm 4,7 23,5–65,4 ***; ^^	34,1 \pm 4,2 16,8–57,3***; ^	20,9 \pm 2,8 13,1–45,6***	5,3 \pm 0,5 3,2–9,5
	Средняя	35,0 \pm 4,4 18,1–65,3***	54,8 \pm 7,1 25,6–91,1***; ^	66,4 \pm 9,2 31,2–118,4 ***; ^^	29,9 \pm 3,1 16,7–44,3***	
	Тяжелая	38,2 \pm 4,5 17,5–61,4***	62,5 \pm 9,0 23,5–112,3***; ^	83,7 \pm 11,2 31,2–153,5 ***; ^^	34,0 \pm 4,7 16,1–58,6***	
IFN γ	Легкая	20,0 \pm 2,1 7,4–29,7***	30,7 \pm 5,3 10,6–62,5***	27,5 \pm 3,8 9,8–42,5***	18,3 \pm 2,2 6,1–28,9***	6,2 \pm 0,4 3,9–9,2
	Средняя	37,4 \pm 5,9 12,5–65,1***	41,3 \pm 8,7 15,3–87,6***	30,8 \pm 5,6 10,6–61,3***	22,5 \pm 3,4 6,9–38,8***	
	Тяжелая	44,0 \pm 6,9 13,6–82,4***	36,1 \pm 4,4 12,5–60,7***	31,6 \pm 4,5 11,7–56,5***	27,3 \pm 3,6 9,8–41,5***	
IL-1	Легкая	66,4 \pm 5,6 30,1–95,3***	55,0 \pm 5,9 28,6–86,9***	48,8 \pm 5,8 21,7–74,6***; ^	35,9 \pm 4,2 18,5–56,7 ***; ^^	8,4 \pm 0,9 1,8–12,7
	Средняя	87,3 \pm 10,5 32,1–138,6***	124,1 \pm 14,6 53,3–190,1***; ^	90,6 \pm 10,0 40,5–138,7***	60,0 \pm 5,7 34,7–86,1***; ^	
	Тяжелая	95,7 \pm 9,1 41,6–136,7***	129,5 \pm 8,0 61,1–156,5***; ^	151,2 \pm 11,3 76,7–193,1 ***; ^^	88,0 \pm 11,8 38,1–136,5***	
IL-2	Легкая	31,2 \pm 4,1 15,7–56,3***	82,5 \pm 8,7 41,7–120,8 ***; ^^	76,0 \pm 4,9 45,8–97,6 ***; ^^	52,8 \pm 5,1 28,7–78,3 ***; ^^	4,3 \pm 0,5 1,6–7,9
	Средняя	40,0 \pm 4,9 18,6–65,3***	78,5 \pm 5,7 36,7–93,6 ***; ^^	69,1 \pm 6,1 34,3–86,7 ***; ^^	60,5 \pm 4,5 28,1–75,6 ***; ^^	
	Тяжелая	43,1 \pm 4,2 21,7–75,3***	95,6 \pm 7,0 52,4–121,8 ***; ^^	80,5 \pm 6,9 41,6–110,1 ***; ^^	55,3 \pm 6,9 25,6–86,4***	
IL-6	Легкая	53,4 \pm 7,6 18,3–96,2***	85,3 \pm 9,5 36,2–126,7 ***; ^^	45,2 \pm 5,9 19,5–78,7 ***; ^^	33,9 \pm 5,6 10,7–62,3 ***; ^^	2,8 \pm 0,7 1,1–9,7
	Средняя	30,2 \pm 4,8 9,8–56,3***	63,6 \pm 8,9 25,7–106,5 ***; ^^	34,8 \pm 5,9 15,1–65,4***	26,0 \pm 4,5 8,6–45,1***	
	Тяжелая	23,0 \pm 3,3 6,3–41,6***	86,5 \pm 9,3 36,7–136,1 ***; ^^	48,2 \pm 7,1 18,7–85,4 ***; ^^	31,9 \pm 5,9 11,5–61,1***	
IL-8	Легкая	22,0 \pm 2,0 16,1–38,6***	38,5 \pm 4,9 18,4–68,7 ***; ^	26,8 \pm 3,2 18,1–52,5***	20,5 \pm 2,5 11,1–34,6*	12,1 \pm 1,1 3,1–18,5
	Средняя	32,3 \pm 4,3 17,1–56,6***	49,7 \pm 6,8 22,6–81,1***; ^	30,8 \pm 3,8 18,5–53,7***	24,5 \pm 2,8 15,3–42,5***	
	Тяжелая	36,8 \pm 3,7 21,6–64,1***	59,6 \pm 6,2 26,4–93,6 ***; ^^	40,1 \pm 4,7 21,9–71,5***	30,0 \pm 3,9 18,1–51,3***	
IL-4	Легкая	15,0 \pm 2,5 4,1–30,5***	58,4 \pm 8,7 23,6–118,1 ***; ^^	81,6 \pm 13,0 36,1–176,8 ***; ^^	90,1 \pm 13,7 43,6–190,3 ***; ^^	3,3 \pm 0,4 0,9–5,6
	Средняя	22,3 \pm 3,1 5,1–36,6*; ^^	77,3 \pm 14,2 32,8–158,5 ***; ^^	91,4 \pm 13,7 42,6–188,1 *; ^^	52,8 \pm 8,9 25,7–118,6 *; ^^	
	Тяжелая	25,1 \pm 3,1 6,3–41,6***	82,3 \pm 12,2 36,1–176,3 ***; ^^	110,5 \pm 14,1 51,5–197,6 ***; ^^	62,5 \pm 8,8 41,6–135,3 ***; ^^	

Цитокины, пкг/мл	Степень тяжести кровопотери	Сроки исследования				Норма
		до операции	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	
IL-10	Легкая	9,5±1,2	13,8±2,3	25,9±3,6	14,1±1,6	14,2±1,2 5,3–20,6
		3,5–15,7*	5,3–28,6***	9,6–40,1 **; ^^	6,1–21,4***; ^	
	Средняя	7,7±0,9	8,0±1,0	8,3±1,0	9,6±1,3	
		2,8–12,1***	3,0–12,1**	3,0–13,3**	3,6–15,4*	
	Тяжелая	6,4±0,8	7,0±0,7	8,0±0,8	9,0±1,2	
		2,6–10,3***	3–11,3***	3,2–12,3***	3,5–14,3**	

Примечание. Статистически значимая разница по сравнению с нормой: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; по сравнению с исходным значением: ^ $p < 0,05$; ^^ $p < 0,01$; ^^ ^ $p < 0,001$. В верхней строке приведены средние значения величин, в нижней – max и min.

и IL-1 остается соответственно в 6,4 ($p < 0,001$) и в 10,5 раза ($p < 0,001$) выше нормы. У больных с тяжелой степенью кровопотери системная концентрация провоспалительного цитокина IL-4 до операции была в 7,7 раза ($p < 0,001$) выше показателя у здоровых лиц. Через 7 сут после операции происходит увеличение содержания данного цитокина в крови, затем на 14-е сутки после операции наблюдается тенденция к снижению уровня IL-4, который, однако, превышает норму в 19 раз ($p < 0,001$).

Высокие показатели индекса соотношения TNF α /IL-10 у больных с ОЯГДК при всех степенях тяжести кровопотери до операции, свидетельствующие об активности воспалительного процесса, к концу срока наблюдения снижаются, индекс соотношения IL-2/IL-4 становится меньше нормального значения.

Повышенное содержание IL-6 в моче у больных при всех степенях тяжести кровопотери продолжает увеличиваться в первые трое суток после операции. Затем наблюдается тенденция к снижению концентрации данного цитокина в моче, которая на 14-е сутки остается при легкой степени кровопотери в 4,5 ($p < 0,001$), средней – в 6,3 ($p < 0,001$) и тяжелой – в 8,8 раза ($p < 0,001$) выше нормы.

Таким образом, приведенные данные позволяют сделать следующие выводы.

При ОЯГДК наблюдается дисбаланс системных и локальных показателей цитокинового статуса, выраженность которого зависит от степени тяжести кровопотери.

Хирургическое вмешательство на фоне цитокинового дисбаланса при базисной консервативной терапии не приводит к его восстановлению и требует проведения адекватной цитокинотерапии.

Список литературы

1. Аллахвердиев В. А. Активная хирургическая тактика при острых гастродуоденальных кровотечениях язвенного генеза / В. А. Аллахвердиев, Дж. Н. Гаджиев, Н. Дж. Гаджиев // Materialy IX mezinarodni vedecko-prakticka konferense «Moderni vymozenosti», Praha.— 2013.— P. 23–24.
2. Королев М. П. Гастродуоденальные кровотечения как проблема экстренной хирургии / М. П. Королев // Вестн. хирургии.— 2011.— № 2.— С. 52–55.
3. Гостищев В. К. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение) / В. К. Гостищев, М. А. Евсеев.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.— 384 с.
4. Ивашкин В. Т. Гастроэнтерология / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапин.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.— 754 с.
5. Cheung F. Management of massive peptic ulcer bleeding / F. Cheung, J. Lau // Gastroenterol. Clin. North Am.— 2009.— Vol. 38.— P. 231–243.
6. Uncomplicated peptic ulcer in the UK: trends from 1997 to 2005 / S. Gai, L. Garcia Rodrigues, E. Masso-Gonzalez [et al.] // Aliment Pharmacol. Ther.— 2009.— Vol. 30, № 10.— P. 1039–1048.
7. Laursen S. Management of bleeding gastroduodenal ulcers / S. Laursen, H. Inngrensen, O. Schaffalitzky // Danish Medical J.— 2012.— Vol. 59.— P. 4473–4480.
8. Vakil N. Dyspepsia, peptic ulcer and H. pylori: a remembrance of things past / N. Vakil // Am. J. Gastroenterol.— 2010.— Vol. 105, № 3.— P. 572–574.
9. Кондратенко П. Г. Профилактика рецидива гастродуоденального кровотечения язвенной этиологии / П. Г. Кондратенко, Е. Е. Руденко // Укр. журн. хирургии.— 2011.— № 4.— С. 129–134.
10. Prospective validation of the Rockall risk scoring system for upper GI hemorrhage in subgroup of patients with varies and peptic ulcers / D. Sanders, M. Carter, R. Goodchap [et al.] // Am. J. Gastroenterol.— 2002.— Vol. 97.— P. 630–635.
11. Циммерман Я. С. Язвенная болезнь и иммунная система организма / Я. С. Циммерман, Е. Н. Михалева // Клини. медицина.— 2000.— № 7.— С. 15–21.
12. Циммерман Я. С. Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и влияние на нее современной терапии и иммуномодулирующих средств / Я. С. Циммерман, Е. Н. Михалева // Клини. медицина.— 2003.— № 1.— С. 21–24.
13. Тарасова Е. С. Язвенная болезнь желудка, ассоциированная с Helicobacter pylori при наличии кишечной метаплазии: клинико-иммунологические особенности течения: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / Е. С. Тарасова.— М., 2007.— 21 с.
14. Иммуноадаптивный эффект цитокинов / Ж. И. Авдеева, Н. А. Алпатов, С. Е. Акользина, Н. В. Ме-

- дуницын // Тихоокеанский мед. журн.— 2009.— № 3.— С. 19–22.
15. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев.— СПб.: Фолиант, 2008.— 552 с.
16. Whiteside T. Introduction to cytokines as Target for immunomodulation / T. Whiteside // Cytokines in Human Health. Immunotoxicol. Pathol. Ther. Application.— 2007.— Vol. 23.— P. 1–15.

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ ХВОРИХ ІЗ ГОСТРОЮ ВИРАЗКОВОЮ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЮ КРОВОТЕЧЕЮ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ

В. А. АЛЛАХВЕРДІЄВ

Проаналізовано стан цитокинового статусу при хірургічному лікуванні пацієнтів із гострими виразковими гастродуоденальними кровотечами. Для оцінки цитокинового статусу організму в сироватці крові хворих у динаміці досліджено концентрацію $TNF\alpha$, $IFN\gamma$, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 і IL-10. Відзначено дисбаланс системних і локальних показників цитокинів, при якому хірургічне втручання на тлі базисної консервативної терапії не призводить до його відновлення і вимагає проведення адекватної цитокінотерапії.

Ключові слова: цитокиновий статус, гострі виразкові гастродуоденальні кровотечі, крововтрата.

DYNAMICS OF CYTOKINE STATUS INDICATORS IN PATIENTS WITH ACUTE ULCERATIVE GASTRODUODENAL BLEEDING AT SURGICAL TREATMENT

V. A. ALLAHVERDIYEV

The article analyzes the state of cytokine status at surgical treatment of patients with acute ulcerative gastroduodenal hemorrhage. To assess cytokine status of the organism, blood serum concentration of $TNF\alpha$, $IFN\gamma$, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 and IL-10 was investigated. Imbalance of systemic and local cytokine status indicators at which surgery with basic conservative therapy does not result in its control and requires adequate cytokinotherapy was noted.

Key words: cytokine status, acute ulcerative gastroduodenal bleeding, blood loss.

Поступила 19.12.2014