

© О.Б. Матвійчук, 2017

УДК 616.381-002-039.35-07:616.155.3-097.37-07

О.Б. МАТВІЙЧУК

Національний медичний університет імені Данила Галицького, медичний факультет № 1, кафедра загальної хірургії, Львів

ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС У ХВОРИХ НА ТРЕТИННИЙ ПЕРИТОНІТ

У статті зроблено порівняльну характеристику рівнів інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-10 та фактора некрозу пухлин- α при розвитку вторинного та третинного перитонітів на 109 хворих. Встановлено, що зміни цитокінового статусу у групі хворих, в яких розвинувся третинний перитоніт, вказують на появу імунної недостатності. Наведені клініко-лабораторні знахідки можуть послужити предикторами розвитку третинного перитоніту.

Ключові слова: абдомінальний сепсис, вторинний перитоніт, третинний перитоніт, інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-4, інтерлейкін-10, фактор некрозу пухлин- α

Вступ. Абдомінальний сепсис та найчастіший його прояв – вторинний перитоніт (ВП) – є однією з найскладніших проблем хірургії [8, 11, 18, 19]. Незважаючи на суттєві досягнення у розумінні патогенезу, клініко-лабораторної оцінки стану хворого та появи нових хірургічних технологій, найтяжчою для прогнозування та лікування формою перитоніту є третинний (ТП) [12, 13, 14]. Всупереч великій кількості робіт, присвячених оцінці цитокінового статусу при абдомінальному сепсисі, імунний компонент діагностики ТП є недостатньо вивченим [2, 4, 15, 16].

Мета дослідження. Дати порівняльну характеристику рівнів інтерлейкіну (ІЛ) -1 β , інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-10 та фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) сироватки крові при розвитку ВП і ТП.

Матеріали та методи. Проспективним дослідженням охоплено 109 пацієнтів із ВП, прооперованих у клініці хірургії та ендоскопії (клінічна база – 1-е та 3-є хірургічні відділення Комунальної клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львів) за період 2010–2015 р.р. Причинами ВП були: гострий деструкційний апендицит (29,4%), проривна виразка шлунка (11%) або дванадцятипалої кишки (7,3%), перфораційний рак товстої кишки (11%), перфораційний дивертикуліт товстої кишки (6,5%), абсцес черевної порожнини з проривом (5,6%), гострий деструкційний холецистит із перфорацією (4,7%), тромбоемболія верхньої брижової артерії з некрозом тонкої кишки (3,6%), перфорація раку шлунка (3,6%), хвороба Крона з перфорацією тонкої кишки (3,6%), защемлення грижі з некрозом кишки (2,8%), тяжка політравма з ушкодженням тонкої кишки (2,8%), розпад та нагноєння пухлини заочеревинного простору з проривом абсцеса в черевну порожнину (1,8%), пухлина матки з проростанням у тонку кишку та її некрозом (0,9%), панкреонекроз (0,9%), заворот сигмоподібної кишки з перфорацією (0,9%), виразковий коліт з некрозом ободової кишки (0,9%), перфораційний рак тонкої кишки (0,9%), рак підшлункової залози з розпадом (0,9%), перфорація шлунка стороннім тілом (0,9%). Супутні захворю-

вання діагностовано у 88 (80,7%) хворих. Вік пацієнтів був у межах 18–88 років (медіана – 61 р.). Серед пацієнтів незначно переважали жінки – 57 (52,3%). Більшість хворих – 68 (62,4%) – після завершення операції впродовж 1–4 діб (медіана – 2 доби) знаходились у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ). Перитоніт був місцевим невідмежованим у 104 (95,4%), дифузним – у 88 (80,7%) випадків. Післяопераційні ускладнення виникли у 18 оперованих (16,5%), гнійно-септичного характеру – у 50% випадків. Ознаки ТП стверджено на 3–12 добу (медіана – 5 діб) у 20 (18,3%) прооперованих. Критеріями встановлення діагнозу «Третинний перитоніт» були персистенція перитоніту, культивування нозокоміальної мікрофлори (*Citrobacter Freundii*, *Acinetobacter Baumannii*, *Staphylococcus viridans*, *Pseudomonas* spp., *Candida* spp., *Geotrichum candidum*) з перитонеального ексудату, наявність поліорганної недостатності (ПОН) та тривалість перебування у ВАІТ 3 та більше діб. Післяопераційна летальність становила 30,2%. У випадку ТП летальність сягла 90%. Основною причиною смерті став сепсис.

Статистичну обробку матеріалу проведено з використанням прикладного пакету програм STATISTICA 5.0 (StatSoft, USA). Перед вибором методу міжгрупового порівняння параметричних показників або при повторних дослідженнях, проводили перевірку нормальності розподілу за критерієм Шапіро-Вілка. Згідно з не-Гаусівським розподілом у вибірках груп, параметричні дані представлені у вигляді медіани, мінімуму-максимуму і нижнього-верхнього квартилів (25–75%).

Результати досліджень та їх обговорення. Хворих розподілено на 2 групи: з ВП (n=89) та з ТП (n=20). З метою оцінки змін цитокінового статусу при розвитку перитоніту пацієнтам серійно (в обох групах – при поступленні, на 3-ю та 7-у добу після неї; у групі ТП – додатково в добу встановлення діагнозу та на 2-гу послідовну добу) проведено забір крові для визначення рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-10 та ФНП- α методом ІФА.

У групі ВП при поступленні рівні ІЛ-1 β були підвищеними (медіана – 287,1 (мін 1,5–макс 560,1) пг/мл) та поступово знижувались до 3-ї (медіана – 198,1 (мін 1,5–макс 405,4) пг/мл) та 7-ї доби (медіана – 102,0 (мін 3,3–макс 306,5) пг/мл) у міру одужання пацієнтів. При госпіталізації рівні ІЛ-1 β у групі ТП були теж високими (медіана – 247,2 (мін 2,7–макс 380,1) пг/мл), незначно спадали до 3-ї доби (медіана – 243,7 (мін 61–макс 399,7) пг/мл), проте наростали до 7-ї доби (медіана – 191,55 (мін 0,9–макс 309,6) пг/мл), продемонструвавши статистично значуще ($p < 0,05$) вищі показники за такі у групі ВП. Також відзначено статистичну тенденцію ($p = 0,09$) при порівнянні значень ІЛ-1 β на 3-ю добу після операції до вищих у групі ТП.

При госпіталізації рівні ІЛ-4 в обох групах не виявили статистично істотних різниць (медіана – 6,2 (мін 1,2–макс 17,6) пг/мл у групі ВП проти медіана – 6,1 (мін 0,1–макс 10,1) пг/мл у групі ТП). У групі ВП концентрації ІЛ-4 з 3-ї доби (медіана – 7,8 (мін 0,5–макс 44,1) пг/мл) до 7-ї доби (медіана – 6,4 (мін 2,9–макс 22,5) пг/мл) знижувались. У групі ТП показники ІЛ-4 на 3-ю (медіана – 5,6 (мін 2,5–макс 7,9) пг/мл) та 7-му (медіана – 4,3 (мін 1,2–макс 7) пг/мл) добу були статистично сигніфікантно ($p < 0,001$) нижчими та знижувались надалі.

Значення ІЛ-10 статистично суттєво ($p < 0,05$) відрізнялись у всі доби порівняння у бік вищих у групі ТП: на момент госпіталізації (медіана – 19,3 (мін 1,1–макс 171,2) пг/мл проти медіана – 24,35 (мін 12,5–макс 100,2) пг/мл), 3-ю (медіана – 22,1 (мін 0,5–макс 198,7) пг/мл проти медіана – 30,0 (мін 18,8–макс 42,1) пг/мл) та 7-у (медіана – 15,9 (мін 0,2–макс 65,2) пг/мл проти медіана – 28,35 (мін 12,3–макс 45,7) пг/мл) доби. В обох групах найвищими показники ІЛ-10 були на 3-ю добу після операції.

Зміни рівнів ФНП- α теж мали свої закономірності. Так, у межах обох груп спостережено поступове зниження значень ФНП- α . При госпіталізації рівні цього ІЛ не мали сигніфікантної різниці

між групами порівняння (медіана – 245,7 (мін 2,2–макс 665,5) пг/мл у групі ВП проти медіана – 266,6 (мін 4,2–макс 349,9) пг/мл у групі ТП). На 3-ю добу показники ФНП- α виявили статистичну тенденцію ($p = 0,09$) у бік нижчих у групі ТП (медіана – 179,25 (мін 3,5–макс 265,3) пг/мл) порівняно з такими у групі ВП (медіана – 206,7 (мін 1,1–макс 434,1) пг/мл). Спостережена тенденція в подальшому стала статистичною сигніфікантною ($p < 0,05$) на 7-му добу, коли у групі ТП рівні ФНП- α стали істотно нижчими (медіана – 104,95 (мін 2,2–макс 280,1) пг/мл) за такі у групі ВП (медіана – 149,4 (мін 3,9–макс 445,1) пг/мл).

Подібні результати отримали й інші науковці. Так, різке зростання рівня ІЛ на ранніх стадіях сепсису та подальший їх дисбаланс призводять до виснаження імунної системи та, потенційно, розвитку імунопаралічу [3]. Підвищення рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-10 та ФНП- α пов'язують із ризиком розвитку ПОН і в цілому поганим прогнозом [2, 6, 9, 10, 17]. При ТП рівні ІЛ-10 є низькими, оскільки свідчать про розвиток енергії до інфекційного чинника [1, 7], що отримало підтвердження і у наших спостереженнях у групі ТП вже з 3-ї доби. Відзначимо, що у тяжких септичних хворих ФНП- α знижувався до 7-ї доби, ІЛ-10 – навпаки зростав до 7-ї доби [3]. Поступове падіння концентрацій ФНП- α після операції трактують як індикатор сприятливого прогнозу [5], що виявилось і у групі ВП. Проте у нашому дослідженні така динаміка ФНП- α виявилась індикативною щодо розвитку ТП.

Порівняння цитокінового статусу виявило значні зміни рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-10 та ФНП- α сироватки крові, які є проявом енергії, що може стати підґрунтям трансформації ВП у ТП.

Висновки. 1. Третинний перитоніт є найскладнішою для діагностики, лікування та прогнозу формою абдомінального сепсису.

2. Зміни цитокінового статусу у хворих на ТП означають появу імунної недостатності.

3. Дисбаланс інтерлейкінів може бути предиктором розвитку ТП.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Гусев Е.Ю. Цитокиновый ответ и другие отличительные особенности критических фаз системного воспаления при сепсисе / Е.Ю. Гусев, Н.В. Зотова, М.А. Лазарева // Медицинская иммунология. — 2014. — Т. 6, № 2. — С. 173—182.
2. Даценко Б.М. Основні критерії комплексної діагностики хірургічного сепсису / Б.М. Даценко, О. В. Кирилов // Acta Medica Leopoliensia. — 2006. — Т. XII, № 2. — С. 39—43.
3. Дейкало І.М. Імунокорекція в комплексному лікуванні хворих на гострий абдомінальний сепсис / І.М. Дейкало, А.В. Махніцький, М.Б. Соколик // Шпитальна хірургія. — 2010. — № 4. — С. 27—30.
4. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции : руководство для врачей / Ю.М. Гаин, С.И. Леонович, Н.В. Завада [и др.]. — Минск : Юнипресс, 2001. — 249 с.
5. Кацал В.А. Оптимізація програми комплексного періопераційного лікування хворих з поширеним гнійним перитонітом / В.А. Кацал // Клінічна хірургія. — 2007. — № 10. — С. 18—21.
6. Косякова Н.И. Дисбаланс продукции цитокинов у больных тяжелым хирургическим сепсисом / Н.И. Косякова, С.В. Прохоренко, И.Р. Прохоренко // Иммунология. — 2005. — № 5. — С. 319—321.

7. Криворучко И.А. Абдоминальный сепсис: современное состояние вопроса и перспективы лечения / И.А. Криворучко, А.В. Сивожелезов // Сучасні медичні технології. — 2009. — № 4. — С. 76—84.
8. Криворучко І.А. Розповсюджений гнійний перитоніт / І.А. Криворучко, В.В. Бойко, А.В. Сивожелізов // Галицький лікарський вісник. — 2012. — Т. 19, № 3. — С. 71—73.
9. Лабораторные критерии системной воспалительной реакции при абдоминальных хирургических инфекциях / А.И. Макаров, Н.А. Воробьева, Л.К. Добродеева [и др.] // Хирургия. — 2009. — Т. 40, № 5. — С. 40—45.
10. Лікування перитоніту – шлях від доказової до персоналізованої медицини / І.Ю. Полянський, П.В. Мороз, В. І. Москалюк [та ін.] // Харківська хірургічна школа. — 2017. — № 1 (82). — С. 59—63.
11. Рыбачков В.В. Перитонит / В.В. Рыбачков, К.В. Костюченко, С.В. Маевский. — Ярославль : ЯрМедиа-Груп, 2010. — 305 с.
12. Acute Care Surgery / L.D. Britt, P.S. Barie, A.B. Peitzman, G. Jurkovich // Lippincott Williams & Wilkins, 2012. — 848 p.
13. Acute prognosis of critically ill patients with secondary peritonitis: the impact of the number of surgical revisions, and of the duration of surgical therapy / D. Rüttinger, D. Kuppinger, M. Hölzswimmer [et al.] // Am. J. Surg. — 2012. — Vol. 204, № 1. — P. 28—36.
14. An introduction of tertiary teritonitis / S.P. Mishra, S.K. Tiwary, M. Mishra [et al.] // Journal of emergencies, trauma and shock. — 2014. — Vol. 7, № 2. — P. 121—123.
15. Inflammatory mediators in intra-abdominal sepsis or injury – a scoping review / Z. Xiao, C. Wilson, H.L. Robertson [et al.] // Critical Care. — 2015. — № 19. — R. 373.
16. Kruttgen A. Interleukin-6 in sepsis and capillary leakage syndrome / A. Kruttgen, S. Rose-John // Jour. of interferon & cytokine research. — 2012. — Vol. 10, № 10. — P. 62—69.
17. Local and systemic innate immune response to secondary human peritonitis / F. Riche, E. Gayat, C. Collet [et al.] // Critical Care. — 2013. — № 17. — R. 201.
18. Perman S.M. Initial emergency department diagnosis and management of adult patients with severe sepsis and septic shock / S.M. Perman, M. Goyal, D.F. Gaieski // Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine. — 2012. — № 20. — P. 1—41.
19. Weledji E.P. The challenge of intra-abdominal sepsis / E.P. Weledji, M.N. Ngowe // International journal of surgery. — 2013. — № 11. — P. 290—295.

O.B. MATVIICHUK

Danylo Halytskyi National Medical University, Medical Faculty № 1, Department of General Surgery, Lviv

CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH TERTIARY PERITONITIS

The research analyses the changes of the levels of interleukin-1 β , interleukin-4, interleukin-10 and tumor necrosis factor- α during the development of secondary and tertiary peritonites, based upon a study of a cohort of 109 patients. Changes in the cytokine status in the group of tertiary peritonitis indicate the arise of immune deficiency. Given clinical and laboratory findings can serve as predictors of the development of tertiary peritonitis.

Key words: abdominal sepsis, secondary peritonitis, tertiary peritonitis, interleukin-1 β , interleukin-4, interleukin-10, tumour necrosis factor- α

Стаття надійшла до редакції: 05.07.2017 р.