

С.В. ИВАНОВ<sup>1</sup>, И.С. ИВАНОВ<sup>1</sup>, Т.П. КАТУНИНА<sup>2</sup>, А.В. ЦУКАНОВ<sup>1</sup>

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ПОЛИТЕТРАФТОРЭТИЛЕНОМ И ПОЛИВИНИЛИДЕНФТОРИДОМ

ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,

МУЗ «Медико-санитарная часть г. Железногорска»<sup>2</sup>,

Российская Федерация

**Цель.** Сравнить результаты применения двух синтетических эндопротезов из политетрафторэтилена и поливинилиденфторида на основании исследования цитокинового профиля.

**Материал и методы.** В исследование включены 115 пациентов с послеоперационными вентральными грыжами, оперированные с 2003 по 2011 гг. только по методике «onlay». Пациенты были разделены на 2 группы. В контрольной группе 71 пациент, оперированный в период 2005-2007 гг. с использованием политетрафторэтиленовых протезов (ПТФЭ). В основной группе 44 пациента, у которых с 2008 по 2011 гг. применялись протезы из поливинилиденфторида (ПВДФ). Выделены подгруппы пациентов, с исследованием цитокинового профиля: подгруппа № 1-20 пациентов с эксплантацией политетрафторэтиленового эндопротеза, подгруппа № 2-25 пациентов с использованием поливинилиденфторидного протезов.

**Результаты.** Результаты исследования цитокинового профиля доказывают, что протез из поливинилиденфторида вызывает менее выраженную местную реакцию воспаления. Применение протезов из поливинилиденфторида вызывает меньшее количество экссудативных осложнений.

**Заключение.** Проведенное исследование указывает на большую биоинертность протеза из поливинилиденфторида при «onlay» пластике, по сравнению с политетрафторэтиленовым протезом.

*Ключевые слова:* грыжа, цитокины, эндопротезирование, политетрафторэтилен, поливинилиденфторид

**Objectives.** To compare clinical and experimental results of the usage of two synthetical endoprosthesis made of polytetrafluorethylene (PTFE) and polyvinylidenfluoride (PVDF) based on the clinical cytokine profile research and experimental morphological research.

**Methods.** 115 patients with postsurgical ventral hernia were involved into the research operated on during the period from 2003 till 2011 only applying the “onlay” technology. The patients were divided into two groups. The control group included 71 patients operated on from 2005 till 2007 with the usage of polytetrafluorethylene prosthesis. The main group included 44 patients in whom prosthesis from polyvinylidenfluoride was made from 2008 till 2011. There were patients drafted into subgroups where the cytokine profile research was done. The subgroup №1 included 20 patients with the polytetrafluorethylene explantation. The subgroup №2 included 25 patients with the polyvinylidenfluoride usage.

**Results.** The results of the cytokine profile research prove that polyvinylidenfluoride prosthesis makes less expressed local reaction of inflammation. The usage of the polyvinylidenfluoride prosthesis results in less number of exudative complications.

**Conclusions.** The conducted research indicates a high prosthesis PVDF biotopidity when “onlay” plastic reconstruction takes place.

*Keywords:* hernia, cytokines, endoprosthesis, polytetrafluorethylene, polyvinylidenfluoride

### Введение

Проблема лечения послеоперационных вентральных грыж (ПОВГ) остается актуальной даже при использовании лапароскопических методик. Более чем в 20% случаев выполнение лапаротомии приводит к формированию ПОВГ. До последнего времени наиболее применяемым способом пластики считалась аутогерниопластика, существенным недостатком которой является использование собственных скомпро-

тированных тканей, сшиваемых с натяжением, что неизбежно приводит к рецидивам. Практика герниологии доказала, что при лечении пациентов с большими и рецидивными ПОВГ эффективны только способы эндопротезирования [1, 2, 3, 4].

Пластика с использованием синтетических эндопротезов, является общепризнанным методом лечения ПОВГ передней брюшной стенки. Наиболее физиологичными способами пластики ПОВГ является «sublay» или «inlay» методи-

ки. Но в условиях обширных и гигантских ПОВГ происходят существенные деформации мышечных и апоневротических структур передней брюшной, что делает необходимым использование пластики типа «onlay» [1, 3]. При использовании общеизвестных методик, таких как операция типа Ramirez, в последнее время так же наметилась тенденция к пластике типа «onlay».

Существование разных видов эндопротезов и методик пластики, требует обоснованного использования того или иного типа эндопротеза. Следует учитывать предполагаемый размер, наличие осложнений и т.д. Иммунологическая реактивность организма на различные по структуре, толщине, жесткости и химической структуре эндопротезы, является наиболее актуальным вопросом современной герниологии [5, 6, 7]. Игнорирование этих свойств в контексте течения раневого процесса может сделать сомнительным и неоднозначным оценку результатов лечения.

Теория, согласно которой, часть цитокинов преимущественно индуцируют воспаление, тогда как другие подавляют его, является фундаментальной для биологии цитокинов и для клинической медицины. Исследование цитокинов позволяет прогнозировать ответ организма на имплантацию чужеродного материала [5, 8, 9]. Изучение баланса между действием про- и противовоспалительных цитокинов позволяет прогнозировать результат течения местного воспалительного процесса. Начальный местный эффект провоспалительных цитокинов это инициация воспаления за счет расширения сосудов, усиление местного кровотока, повышение проницаемости сосудов, которое ведет к накоплению экссудата. На ранней стадии воспалительного процесса провоспалительные цитокины играют защитную роль, поскольку обеспечивают рекрутирование в очаг воспаления дополнительное количество эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов), стимулируют их фагоцитарную, бактерицидную активность и индуцируют запуск антигенспецифического иммунного ответа. Дальнейшая миграция лейкоцитов в очаг воспаления контролируется специальными цитокинами, которые продуцируются и секретируются активированными макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами. Их основная задача – служить для лейкоцитов хемоаттрактантами, направлять их в очаг воспаления. Защитная роль провоспалительных цитокинов наиболее очевидно проявляется тогда, когда эти ме-

диаторы работают локально, в очаге воспаления. Избыточная и генерализованная продукция провоспалительных цитокинов, приводит к развитию лихорадки и ухудшению общего состояния пациента и нарушению регенерации тканей.

Главная провоспалительная роль ФНО- $\alpha$  состоит во взаимодействии с эндотелиальными клетками и стимулировании экспрессии межклеточной молекулы адгезии ICAM-1, способствующее выходу гранулоцитов в воспалительный очаг. ФНО- $\alpha$  продуцируется нейтрофилами и активированными лимфоцитами. ФНО- $\alpha$  эндогенный пироген, воздействуя на гипоталамус, вызывает лихорадку. ФНО- $\alpha$  выделяется первым в ответ на чужеродный трансплантат, индуцируя выделение ИЛ-8.

ИЛ-8 провоспалительный цитокин, продукт активированных макрофагов. Фибробласты, эпителиальные клетки и гепатоциты выделяют ИЛ-8 в ответ на действие ФНО- $\alpha$  или ИЛ-1, что облегчает выход лейкоцитов из кровотока в ткани. ИЛ-8 относят к хемокинам-медиаторам, вызывающий хемотаксис лейкоцитов в очаг воспаления.

Избыточные проявления системного воспаления купируются продукцией противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10).

ИЛ-4 играет важную роль в противовоспалительных реакциях, оказывает иммуносупрессивное действие, усиливает пролиферацию В-клеток. ИЛ-4 ингибирует активацию макрофагов и блокирует многие эффекты, как продукция ИЛ-1, окиси азота и простагландинов.

Взаимодействие и баланс между эффектами про- и противовоспалительных цитокинов определяют результат течения воспалительного процесса. Все это позволяет говорить о необходимости исследования состояния области имплантации эндопротеза, в частности «цитокинового профиля», а так же влияния протеза на течение раневого процесса.

**Цель.** Сравнить результаты применения двух синтетических эндопротезов из политетрафторэтилена и поливинилиденфторида на основании исследования цитокинового профиля.

## Материал и методы

Настоящее сообщение основано на изучении результатов хирургического лечения ПОВГ у 115 пациентов, находившихся на лечении в клинике хирургических болезней № 1 Курского государственного медицинского университета на

базе областной клинической больницы г. Курска с 2003 по 2011 гг. Пациенты были разделены на 2 группы. В контрольную группу включен 71 пациент, прооперированный в период 2005-2007 гг. с использованием политетрафторэтиленовых (ПТФЭ) протезов. Основную группу составили 44 пациента, у которых в 2008 по 2011 гг. имплантировались протезы из поливинилиденфторида (ПВДФ). Исследование местного цитокинового профиля произведено у 20 пациентов с эксплантацией политетрафторэтиленовых протезов и у 25 с использованием протезов из поливинилиденфторида.

Необходимо уточнить различие протезов по структуре. ПВДФ протез получают плетением из монофиламентной поливинилиденфторидной нити. Протез ПТФЭ представляет собой перфорированную пленку, изготовленную из пористого политетрафторэтилена с диаметром перфораций  $2,5 \pm 0,1$  мм и толщиной 0,4 мм. Структура политетрафторэтиленового протеза состоит из 2-х внешних пористых слоев, с диаметром пор 20-25 микрон и центрального непористого слоя обеспечивающего прочностные характеристики.

Пациенты в исследуемых группах были сопоставимы по полу и возрасту. Большинство грыж возникло после перенесенных ранее «открытых» оперативных вмешательств. Всем пациентам с гигантскими и обширными грыжами (по классификации В.В. Жебровского, К.Д. Госкина, 2005) выполнялось интраоперационное дренирование зоны расположения эндопротеза, с последующей активной аспирацией раневого отделяемого. В случае прекращения экссудации дренажи удалялись к 9 суткам.

Однако, при использовании протеза из политетрафторэтилена, особенно при гигантских грыжах, было необходимо «оставлять» дренажи до 12 суток, что делало возможным дальнейшее исследование цитокинового профиля.

Все пациенты в послеоперационном периоде подвергались активному сонографическому мониторингу области расположения эндопротеза. В случае выявления «недренируемых» (с помощью стандартного дренажа) экссудативных образований (сером или гематом) выполнялось пункционное дренирование данных экссудативных образований под ультразвуковым контролем.

Разработана карта пациента, на основании бумажного варианта создана компьютерная база данных, позволившая не только производить за-

пись информации, но и в последующем выполнять стандартные статистические вычисления.

Цитокиновый мониторинг включал в себя исследование раневого экссудата полученного из дренажей и при пункциях экссудативных образований, выявленных при помощи УЗИ. Методика определения концентрации цитокинов в материале выполнялась по следующей схеме: полученный центрифугированием из экссудата надосадок собирали в пробирки «Эппиндорф» и замораживали. Концентрацию цитокинов всех образцов определяли иммуноферментным методом с предварительной калибровкой на наборах фирмы «Протеиновый контур» (СПб, Россия) для ИЛ-4 и «Цитокины» (СПб, Россия) для ФНО- $\alpha$  и ИЛ-8 с последующей спектрофотометрической оценкой.

Выбор провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8 и ИЛ 4) для исследования сделан по причине возможности оценки стадийности и каскадности местного иммунного ответа.

Статистический анализ выполнялся с использованием компьютерных программы Statistica 6.0 и Microsoft Excel-2003. Рассчитывались относительные величины (%), полученные с использованием «максимумов и минимумов» для конкретного цитокина, вычислялись средние величины количественных показателей, стандартные ошибки. Значимость различий средних величин оценивали с использованием критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Для методики «onlay», в отличие «sublay», характерно образование экссудативных образований в области расположения синтетического протеза. Данные о частоте экссудативных осложнений представлены в таблице 1.

Под понятием «серома» мы понимаем продолжающееся выделение серозной жидкости по дренажу более чем 5-6 суток или ограниченное, недренируемое стандартными дренажами, скоп-

Таблица 1

### Частота экссудативных осложнений в зависимости от применяемого эндопротеза (абс. /%)

Осложнения	ПТФЭ	ПВДФ
1. Серома	48 / 67,6%	18 / 40,9%
2. Гематома	2 / 2,8%	3 / 6,8%

**Сравнение аспирата по составу цитокинов при использовании протезов из ПТФЭ и ПВДФ (% , M±m).**

Сутки послеоперационного периода и материал	3 сутки	5 сутки	7 сутки	9 сутки	11 сутки
ПТФЭ ФНО-α (%)	3±1,3*	18,3±2,4*	100*	50,5±4,9*	15,5±3,3
ПТФЭ Ил-8 (%)	77,1±4,2*	92,7±4,1	96,4±2,2*	100*	77±6,6
ПТФЭ Ил-4 (%)	29,7±4,8	69,1±3,6*	87,2±2,9*	79,1±3,9*	68,5±5,6
ПВДФ ФНО-α (%)	13,5±0,7*	31,2±3,2*	62,4±6,8*	14,7±1,4*	-
ПВДФ Ил-8 (%)	9,7±1,7*	95,9±3,7	61,4±4,6*	11,7±0,8*	-
ПВДФ Ил-4 (%)	34,2±3,4*	52,6±5,1*	100*	36,3±2,2*	-

Примечание: \*-(p<0,05) при сравнении между эндопротезами на одинаковых сроках

ление жидкости, выявляемое при сонографическом исследовании. При использовании политетрафторэтилена мы значительно чаще встречали серомы (p<0,05).

Гематомы верифицировались при УЗИ, в последующем производились диагностические пункции и дренирование (при необходимости) под сонографическим контролем. При использовании поливинилиденфторидных эндопротезов достоверно чаще наблюдались гематомы, что было связано с большей механической жесткостью полипропиленовых нитей, наличия краевых, обрезанных нитей, образующихся при моделировании протеза. Все эти факторы приводят к большому травмированию тканей и риску образования гематом. В то же время, политетрафторэтиленовый эндопротез характеризуется лучшими механическими свойствами. Края политетрафторэтиленового протеза, при его моделировании остаются мягкими и эластичными.

Относительным недостатком политетрафторэтиленового протеза из ПТФЭ является его непрозрачность. Кроме того, швы необходимо накладывать строго в перфорационные отверстия, в противном случае, происходит разрыв до ближайшего отверстия. Все эти факторы вызывают определенные трудности, особенно после окончания пластики, когда подлежащие ткани скрыты от оператора непрозрачным протезом.

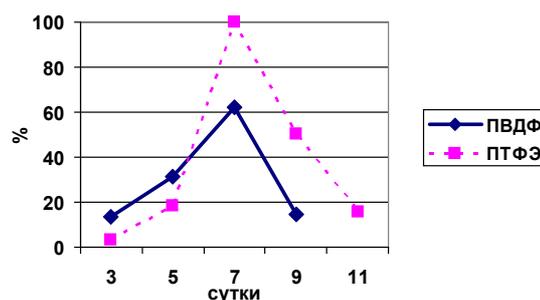
Анализ динамики продуцируемых цитокинов показал, что оперативное вмешательство с имплантацией синтетического материала в область грыжевого дефекта закономерно приводит к активной продукции провоспалительных ФНО-α и ИЛ-8 в случае использования обоих протезов (таблица 2). Динамика цитокинов отражает стадийность развития местной воспалительной реакции организма. Ко 2-3 суткам после операции стадия первичного и вторичного поврежде-

ния тканей полностью сменяется стадией экссудации, приводя к миграции моноцитов в очаг пластики и превращению их в фагоцитирующие клетки и макрофаги. Последние выделяют мощные медиаторы воспаления, среди которых особой активностью отличаются ФНО-α и ИЛ-8.

Динамика продукции ФНО-α при использовании ПВДФ протеза характеризовалась более ранним началом и ранним снижением продукции. В случае же использования ПТФЭ протеза динамика провоспалительного цитокина ФНО-α характеризовалась поздней активацией, длительной продукцией и высокой концентрацией на отдаленных сроках (рис. 1).

Концентрация ФНО-α при использовании ПВДФ к 3-м суткам от момента выполнения операции исследования находилась на более высоком уровне, по сравнению с ПТФЭ. Уровень концентрации цитокинов к 3-м суткам от момента операции мы считали базовым уровнем (БУ), который служил отправной точкой для определения динамики конкретного цитокина. К 7-м суткам отмечалось значительное повышение концентрации ФНО-α у пациентов с имплантированным ПВДФ протезом. Концентрация цитокина на этом сроке при использовании ПТФЭ достигала пиковых значений, значитель-

**Рис. 1. Динамика изменения ФНО-α**



но превосходя ( $p < 0,05$ ) аналогичные показатели для ПВДФ, которые также являются максимальными для этого материала.

Дальнейшая динамика концентрации цитокина ФНО- $\alpha$  отражала тенденцию к постепенному снижению концентрации. Однако при использовании протеза из ПВДФ к 9-м суткам происходило «возвращение» показателей к БУ. Концентрация ФНО- $\alpha$  при использовании ПТФЭ оставалась высокой на 9-е и на 11-сутки. К 11-м суткам от момента операции концентрация при использовании ПТФЭ в несколько раз превышала БУ, что свидетельствует о продолжающемся воспалении, присутствии в зоне пластики соответствующих клеток, которые и продуцируют ФНО- $\alpha$ . Следует отметить, что мы не исследовали концентрацию цитокинов после 9-х суток при использовании ПВДФ протеза по причине отсутствия раневого отделяемого.

Динамика изменения концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-8 отражала аналогичные тенденции изменения концентрации ФНО- $\alpha$ , однако стадийность и выраженность этих изменений имели некоторые особенности. Уже к 3-м суткам концентрация ИЛ-8 при использовании ПТФЭ находилась на высоком уровне в сравнении с концентрацией при использовании ПВДФ. Нами также отмечено более раннее (по сравнению с ФНО- $\alpha$ ) повышение концентрации ИЛ-8 до максимальных значений при использовании ПВДФ протеза (рис. 2).

Динамика изменения концентрации ИЛ-8 при имплантации ПТФЭ протеза характеризовалась плавным повышением к 5-м суткам и таким же, плавным снижением к 11-м суткам. При использовании материала ПВДФ этот показатель существенно отличался и, по-видимому, не находился в прямой зависимости от динамики инициирующего ФНО- $\alpha$ . Высокая концентрация ИЛ-8 для протеза ПТФЭ на 3-е сутки являлась отправной точкой для дальнейшего повышения

до максимальных значений к 9-м суткам. И только после этого, к 11-м суткам отмечалось постепенное снижение (к уровню 3-х суток). Однако этот уровень в несколько раз превышал показатели для «ранних» 9-х суток при использовании ПВДФ.

Высокая концентрация ИЛ-8 при использовании ПТФЭ на протяжении длительного отрезка времени, максимальные значения этого цитокина, достигающиеся только к 8-9 суткам от момента операции, свидетельствуют о поддержании выраженной воспалительной реакции более длительное время. Только к 11 суткам от момента эксплантации эндопротеза отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ , по сравнению с 9 сутками) снижение концентрации. Кроме того, при имплантации ПТФЭ протеза отсутствовал достоверный «пик» показателей в течение наблюдения, что затрудняло выявление момента, когда воспаление максимально (имеются ввиду 5-9 сутки от момента операции когда концентрация ИЛ-8 максимальна). Концентрация ИЛ-8, который является продуктом активированных макрофагов, фибробластов и эпителиальных клеток (в ответ на действие ФНО- $\alpha$ ) значительно большее в области пластики при использовании ПТФЭ из-за порозности этого эндопротеза. Изменения концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-4 является отражением стадийного изменения концентрации провоспалительных цитокинов. Динамика концентрации ИЛ-4 при использовании протезов из поливинилиденфторида проявлялась постепенным, плавным повышением, достигая максимума к 7 суткам (рис. 3).

Снижение концентрации, что характерно, имело место в момент, когда пик концентрации провоспалительных цитокинов миновал или совпадал по временному интервалу.

Концентрация ИЛ-4 при имплантации политетрафторэтилена также достигала максимума к 7 суткам, плавно снижаясь после этого, но не достигая БУ к концу исследования.

Рис. 2. Динамика изменения ИЛ-8

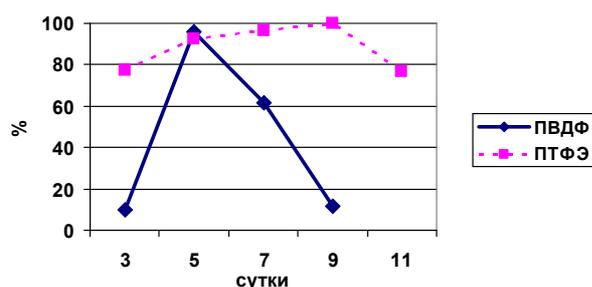
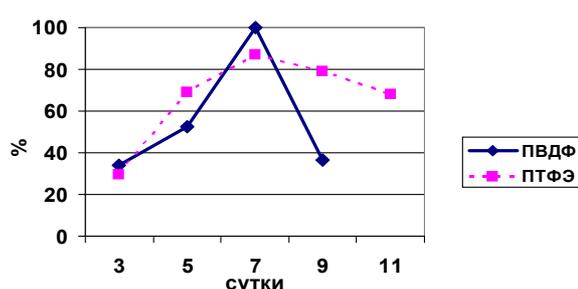


Рис. 3. Динамика изменения ИЛ-4



В то же время, при использовании ПВДФ уже к 9 суткам концентрация возвращалась к БУ. Можно говорить, что при использовании протеза ПВДФ изменения продукции цитокина ИЛ-4 носят замедленный, пролонгированный во времени характер. В условиях активного развития воспалительного процесса это может приводить к высокой концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-8, с тенденцией к сохранению данной концентрации более продолжительное время. Все вышеперечисленное приводит к выраженному повреждению тканей, особенно на ранних стадиях (3-7 сутки) и способствует пролонгированному течению раневого процесса и образованию экссудативных осложнений. Рассмотрение динамики цитокинового профиля затруднительно без акцентирования внимания на разнице структурных свойств, сравниваемых эндопротезов. Поливинилиденфторидный протез представляет собой сетку, плетеную из мононитей, тогда как ПТФЭ протез выполнен из нетканного 3-х слойного материала. Внешние слои имеют поры, достаточные для попадания в них различных клеток и микроорганизмов, но ограничивающие влияние иммунокомпетентных клеток и их медиаторов (в том числе цитокинов), а также антибиотиков.

Учитывая все вышеизложенное, можно говорить о большей биоинертности ПВДФ протеза при «onlay» пластике.

### Выводы

1. Имплантации обоих протезов инициируют выраженную воспалительную реакцию, сопровождающуюся характерным стадийным повышением провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

2. Исследование динамики цитокинов доказывает менее выраженную местную реакцию воспаления на ПВДФ протез.

3. Использование протезов из ПВДФ вызывает меньшее количество экссудативных осложнений по сравнению с использованием ПТФЭ протезов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян, А. А. Путь аллопластики в герниологии и современные ее возможности / А. А. Адамян // Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных материалов: материалы I Междунар. конф., Москва, 25-26 нояб. 2003 г. – М., 2003. – С. 15-16.
2. Клинические аспекты биоинертности протезов для герниопластики / В. М. Седов [и др.] // Научные исследования в реализации программы «Здоровье населения России»: материалы III междунар. хирург. Конгр. – М., 2008. – С. 59-60.
3. Тимошин, А. Д. Концепция хирургического лечения послеоперационных грыж передней брюшной стенки / А. Д. Тимошин, А. В. Юрасов, А. Л. Шестаков // Герниология. – 2004. – № 1. – С. 5-10.
4. Comparison of meshes for the repair of experimental abdominal wall defects / S. Hengirmen [et al.] // J. Investigation Surgery. – 1998. – Vol. 11, N 5. – P. 315-325.
5. Ковальчук, Л. В. Система цитокинов / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, М. В. Рубакова. – М.: Изд-во Рос. мед. ун-та, 2000. – С. 64.
6. Коррекция нарушений иммунитета при экспериментальном спаечном процессе брюшной полости с использованием дерината и лонгидазы / В. А. Лазаренко [и др.] // Человек и его здоровье: Курск. науч.-практ. вестн. – 2010. – № 3. – С. 37-44.
7. Симбирцев, А. С. Роль цитокинов в регуляции развития врожденного иммунитета / А. С. Симбирцев, П. Н. Зелюкин // Russian journal of immunology. – 2006. – Vol. 9. – Suppl. 3. – P. 31-34.
8. Хрипун, А. И. Характеристика политетрафторэтиленовых пленок в условиях перитонита / А. И. Хрипун, Г. Б. Махуова, А. И. Щеголев // Герниология. – 2004. – № 2. – С. 21-24.
9. Production of interleukin-8 by human dermal fibroblast and keratinocytes in response to interleukin-1 or tumor necrosis factor / C. G. Larsen [et al.] // Immunology. – 1989. – Vol. 68. – P. 31-36.

### Адрес для корреспонденции

305004, Российская Федерация,  
г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3,  
Курский государственный  
медицинский университет,  
кафедра хирургических болезней № 1,  
тел. раб.: +7 471 235-36-90,  
e-mail: ivanov.is@mail.ru,  
Иванов И.С.

Поступила 06.04.2011 г.