

УДК 616-089.819.843

doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-8

Динамика цитокинового профиля пациентов после герниопротезирования

Е. В. Титова¹, В. И. Никольский², Н. И. Микуляк³,
А. Н. Митрошин⁴, К. И. Сергачский⁵

^{1,2,3,4,5}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

¹kineta@ya.ru, ²nvi61@yandex.ru, ³normphys@mail.ru,

⁴an-mitroshin@mail.ru, ⁵sergatsky@bk.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Протезирующая герниопластика широко применяется в лечении пациентов с паховыми и вентральными грыжами. Благоприятный результат операции зависит не только от свойств используемого материала, но и от особенностей реакции организма пациента на имплантацию. *Материалы и методы.* Работа основана на изучении результатов хирургического лечения 122 пациентов с паховыми и послеоперационными вентральными грыжами. Всем пациентам, вошедшим в исследование, выполняли анализ нескольких параметров иммунного ответа. В качестве исследуемых цитокинов были выбраны ФНО-альфа, ИЛ-8, относящиеся к провоспалительным, а также ИЛ-4, реализующий противовоспалительные и опосредованно профиброгенные эффекты. Оценку уровней проводили иммуноферментным методом в предоперационном периоде, а затем на 6-е и 10-е сут после оперативного вмешательства. *Результаты.* У пациентов, которым в качестве протезирующего материала использовали биологический имплантат, было отмечено достоверно более активное увеличение уровня ИЛ-4, а также раннее снижение цитокинов, отвечающих за фазу воспаления, что может свидетельствовать о наиболее благоприятно протекающих процессах регенерации и формирования соединительной ткани в зоне операции. *Выводы.* Применение биологического герниопротеза имеет преимущества у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами, поскольку позволяет в ранние сроки нивелировать выраженность воспалительной реакции в ответ на имплантацию и ускорить формирование соединительной ткани.

Ключевые слова: вентральные грыжи, цитокины, биологический имплантат, полипропиленовая сетка

Для цитирования: Титова Е. В., Никольский В. И., Микуляк Н. И., Митрошин А. Н., Сергачский К. И. Динамика цитокинового профиля пациентов после герниопротезирования // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 73–79. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-8

Dynamics of the cytokine profile in patients after prosthetic hernioplasty

E.V. Titova¹, V.I. Nikol'skiy², N.I. Mikulyak³,
A.N. Mitroshin⁴, K.I. Sergatskiy⁵

^{1,2,3,4,5}Penza State University, Penza, Russia

¹kineta@ya.ru, ²nvi61@yandex.ru, ³normphys@mail.ru,

⁴an-mitroshin@mail.ru, ⁵sergatsky@bk.ru

© Титова Е. В., Никольский В. И., Микуляк Н. И., Митрошин А. Н., Сергачский К. И., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Abstract. *Background.* Prosthetic hernioplasty is widely used in the treatment of patients with inguinal and ventral hernias. A favorable result of the surgery depends on properties of the material used as well as patient's reaction to implantation. *Materials and methods.* The work is based on the study of the results of surgical treatment of 122 patients with inguinal and postoperative ventral hernias. All patients underwent analysis of several parameters of the immune response. TNF-alpha, IL-8, related to pro-inflammatory, as well as IL-4, which implements anti-inflammatory and indirectly profibrogenic effects, were chosen as the studied cytokines. Levels were assessed by EIA in the preoperative period, on the 6th and 10th day after surgery. *Results.* The level of IL-4 has been significantly higher in patients with biological implants used. We have observe the early decreasing of cytokines level that indicates the most favorable processes of regeneration and formation of connective tissue in the surgical area. *Conclusion.* The use of biological hernioprosthesis has advantages in patients with postoperative ventral hernias, since it makes it possible to neutralize the severity of the inflammatory response in response to implantation and accelerate the formation of connective tissue early.

Keywords: ventral hernias, cytokines, biological implant, polypropylene mesh

For citation: Titova E.V., Nikol'skiy V.I., Mikulyak N.I., Mitroshin A.N., Sergatskiy K.I. Dynamics of the cytokine profile in patients after prosthetic hernioplasty. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):73–79. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-8

Актуальность исследования

В настоящее время уже не подвергается сомнению тот факт, что процессы репарации в зоне герниопластики фундаментально зависят от множества разнообразных факторов [1]. Благоприятный исход протезирования является результатом позитивного взаимодействия, зависящего от свойств имплантируемого материала, способа операции и, в значительной степени, от целого ряда иммунологических, клинических, регенераторных особенностей пациента [2, 3].

Процесс имплантации любого инородного материала модифицирует каскад иммунологических реакций, который запускается в ответ на операционную травму. Течение раннего послеоперационного периода, отдаленные результаты протезирования, удовлетворительное качество жизни пациентов и риск возникновения рецидивов, т.е. в целом весь комплекс периоперационных результатов, зависит от изначальных показателей функционирования иммунной системы пациента. В последние десятилетия особенности цитокинового профиля у пациентов с вентральными грыжами являются темой для прицельного изучения. Анализ ранее опубликованных работ свидетельствует о корреляции уровней различных цитокинов в зависимости от выбранного протезирующего материала [4]. Однако в доступной литературе представлены данные о применении синтетических герниопротезов [5], в то время как данных о реакции организма на имплантацию биологических материалов крайне мало.

Целью нашего исследования является изучение отдельных параметров иммунного статуса у пациентов с паховыми и послеоперационными вентральными грыжами (ПОВГ) в динамике после имплантации синтетического и биологического герниопротеза.

Материалы и методы

Работа основана на изучении результатов хирургического лечения 122 пациентов с паховыми и послеоперационными вентральными грыжами,

находившихся на лечении в хирургических отделениях Пензенской областной клинической больницы имени Н. Н. Бурденко с 2016 по 2021 г. Пациенты были разделены на две группы. Больным группы 1 выполняли протезирующую герниопластику с применением полипропиленовой сетки фирмы «Линтекс» ($n = 60$). В группе 2 в качестве имплантата использовали ксеноперикардальную пластину фирмы «Кардиоплант» ($n = 62$).

У пациентов обеих групп были диагностированы послеоперационные вентральные грыжи средних и больших размеров либо паховые грыжи. По основным клинико-демографическим показателям и коморбидному фону группы были сопоставимы.

Все пациенты с ПОВГ, вошедшие в исследование, были распределены согласно классификации Европейского общества герниологов (EHS, 1999). Распределение больных с ПОВГ в соответствии с данной классификацией представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных с ПОВГ в зависимости
от локализации и размеров грыжевых ворот (EHS, 1999)

Признак	Группа 1, $n = 38$		Группа 2, $n = 42$		p
	абс.	%	абс.	%	
Эпигастральная М2	9	23,7	11	26,2	0,79
Пупочная М3	28	73,7	29	69,0	0,29
Инфраумбиликальная М4	1	2,6	2	4,8	0,617
Ширина грыжевых ворот $\geq 4-10$ см W2	36	94,7	39	92,8	0,729
Ширина грыжевых ворот ≥ 10 см W3	2	5,3	3	7,2	0,729

В обеих группах преобладали пациенты с размерами грыжевых ворот от 4 до 10 см (W2) – 36 пациентов (94,74 %) группы 1 и 39 пациентов (90,70 %) группы 2. В подавляющем числе случаев грыжевые ворота располагались в пупочной области.

Все пациенты с паховыми грыжами, вошедшие в исследование, были распределены согласно классификации Европейского общества герниологов (EHS, 2014). Распределение больных с ПОВГ в соответствии с данной классификацией представлено в табл. 2.

Таблица 2

Распределение больных с паховыми грыжами
в зависимости от локализации и размеров грыжевых ворот (EHS, 2014)

Признак	Группа 1, $n = 22$		Группа 2, $n = 20$		p
	абс.	%	абс.	%	
L – латеральная/косая грыжа	12	54,5	11	55,0	0,977
M – медиальная/прямая грыжа	10	45,5	9	45,0	0,977
P – первичная грыжа	22	100	20	100	1
Ширина грыжевых ворот $\leq 1,5$ см (один палец)	14	63,6	11	55,0	0,934
Ширина грыжевых ворот 1,5–3 см (два пальца)	8	36,4	9	45,0	0,953

У всех пациентов, вошедших в данное исследование, была диагностирована первичная паховая грыжа. Практически с одинаковой частотой у пациентов встречались латеральная и медиальная грыжи, по размеру грыжевых ворот группы также были сопоставимы.

Пациенты были госпитализированы в плановом порядке после проведенного амбулаторно стандартного комплекса предоперационных обследований. Хирургическое лечение пациентов выполняли с применением двух видов протезирующих материалов.

Полипропиленовая сетка является широко известным и часто используемым имплантатом. Преимущества и негативные моменты, связанные с ее применением, продолжают активно освещаться в актуальной литературе [6]. Используемый биологический герниопротез представляет собой коллагеновую пластину, изготовленную из бычьего ксеноперикарда. Особенности материала является наличие двух разных сторон, отличающихся друг от друга степенью адгезии к прилежащим тканям. Гладкая сторона не нарушает подвижности контактирующих с ней мышечных структур, а шероховатая сторона, наоборот, активно интегрирует с окружающими тканями, активизируя процессы формирования соединительной ткани.

Всем пациентам, вошедшим в исследование, выполняли анализ нескольких параметров иммунного ответа. В качестве исследуемых цитокинов были выбраны ФНО-альфа, ИЛ-8, относящиеся к провоспалительным, а также ИЛ-4, реализующий противовоспалительные и опосредованно профиброгенные эффекты. Оценка уровней проводили иммуноферментным методом в предоперационном периоде, а затем на 6-е и 10-е сут после оперативного вмешательства.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel (2013) (США) и программы Statistica 7.0 по *t*-критерию Стьюдента. Данные, имеющие категориальное выражение, сравнивали при помощи χ^2 -теста. Результаты считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ПГУ.

Результаты

Показатели мониторинга уровней ФНО-альфа, ИЛ-8, ИЛ-4 в послеоперационном периоде представлены в табл. 3.

Таблица 3

Динамика концентрации цитокинов в послеоперационном периоде

Маркер	Сутки	Группа 1, $n = 60$	Группа 2, $n = 62$	p
ФНО-альфа (%)	6-е	$91,1 \pm 4,3$	$58,1 \pm 5,4$	$<0,05$
	10-е	$17,5 \pm 1,4$	$12,6 \pm 1,1$	$<0,05$
Интерлейкин-8 (%)	6-е	$61,3 \pm 1,3$	$64,4 \pm 1,4$	$>0,05$
	10-е	$10,1 \pm 4,5$	$8,6 \pm 0,6$	$<0,05$
Интерлейкин-4 (%)	6-е	$37,5 \pm 3,2$	$76,3 \pm 4,1$	$<0,05$
	10-е	$20,2 \pm 6,2$	$42,5 \pm 4,8$	$<0,05$

У пациентов обеих групп отмечали выраженный подъем уровня ФНО-альфа к 6-м сут после оперативного вмешательства: после имплантации полипропиленовой сетки он составил $91,1 \pm 4,3$ % по отношению к исходному уровню, у пациентов, оперированных с применением биологического протеза, повышение происходило на $58,1 \pm 5,4$ % ($p < 0,05$). К 10-м сут послеоперационного периода отмечали достоверно более активное снижение уровня ФНО-альфа у пациентов группы 2 ($p < 0,05$).

Динамика уровней ИЛ-8 была сходной на 6-е сут послеоперационного периода у пациентов обеих групп. Увеличение концентрации данного маркера составляло $61,3 \pm 1,3$ % и $64,4 \pm 1,4$ % соответственно. Однако к 10-м сут наблюдения отмечали более активное снижение концентрации исследуемого цитокина ($p < 0,05$).

Уровень ИЛ-4, являющегося активным противовоспалительным цитокином, имел существенные различия в послеоперационном периоде у пациентов обеих групп. В случае применения в качестве протезирующего материала ксеноперикардальной пластины отмечали увеличение содержания данного интерлейкина на $76,3 \pm 4,1$ % от исходного к 6-м сут после операции с последующим его снижением до $42,5 \pm 4,8$ % к 10-м сут. У пациентов с имплантированной полипропиленовой сеткой данные показатели определялись на существенно более низком уровне: $37,5 \pm 3,2$ % и $20,2 \pm 6,2$ % на 6-е и 10-е сут соответственно.

Обсуждение

Иммунные реакции пациентов в ответ на имплантацию герниопротезов развиваются стадийно, соответственно фазам многокомпонентного ответа организма на введение инородного тела. Ранний послеоперационный период характеризуется более выраженной активизацией провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-8) в группе больных, которым в качестве имплантата использовали синтетический материал. В ряде опубликованных исследований было отмечено, что чрезмерная активизация данных цитокинов впоследствии может оказывать негативное влияние на процессы регенерации в зоне имплантации [7]. Применение ксеноперикарда, в свою очередь, также сопровождалось увеличением концентраций ФНО-альфа и ИЛ-8. Однако к 10-м сут наблюдали достоверное снижение их уровней, которые приближались к дооперационным параметрам, что может свидетельствовать о меньшей реактогенности биологического имплантата.

Заключение

Результатом сложного каскада иммунных реакций (в случае благоприятного течения послеоперационного периода) является стимуляция пролиферации клеток соединительной ткани. Одним из важных активаторов является ИЛ-4. В нашем исследовании мы отметили стремительное и выраженное увеличение концентрации данного интерлейкина при использовании ксеноперикарда.

Полученные нами данные позволяют предположить, что применение биологического герниопротеза имеет преимущества у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами, поскольку позволяет в ранние сроки

нивелировать выраженность воспалительной реакции в ответ на имплантацию и ускорить формирование соединительной ткани.

Список литературы

1. Kokotovic D., Burcharth J., Helgstrand F. [et al.]. Systemic inflammatory response after hernia repair: a systematic review // *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2017. Vol. 402 (7). P. 1023–1037.
2. Суковатых Б. С., Валуysкая Н. М., Пашков В. М. [и др.]. Показания и выбор технологии протезирования брюшной стенки для профилактики и лечения послеоперационных вентральных грыж // *Бюллетень сибирской медицины*. 2016. Т. 15, № 1. С. 89–97. doi: 10.20538/1682-0363-2016-1-89-97
3. Иванов Ю. В., Панченков Д. Н., Чайкин Р. С. [и др.]. Способ профилактики послеоперационных сером при лапароскопической аллогерниопластике вентральных грыж // *Клиническая практика*. 2018. № 1. С. 3–9.
4. Ашимов Ж. И., Динлосан О. Р., Айтиев У. А. Иммунологический статус больных с грыжами передней брюшной стенки // *Бюллетень науки и практики*. 2020. Т. 6, № 12. С. 191–210. doi: 10.33619/2414-2948/61/18
5. Pochhammer J., Scholtes B., Keuler J. [et al.]. Serum C-reactive Protein Level after Ventral Hernia Repair with Mesh Reinforcement Can Predict Infectious Complications: A Retrospective Cohort Study // *Hernia*. 2020. Vol. 24 (1). P. 41–48.
6. Турсуметов А. А., Аскарлов Т. А., Зупаров К. Ф. Клинико-иммунологические аспекты диагностики и лечения послеоперационных вентральных грыж // *Проблемы биологии и медицины*. 2020. Т. 122, № 5. С. 274–277.
7. Айтиев У. А., Ашимов Ж. И., Динлосан О. Р. [и др.]. Динамика иммунных реакций при ауто- и аллопластических методах герниопластики в хирургическом лечении паховых грыж // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2021. № 6. С. 29–33.

References

1. Kokotovic D., Burcharth J., Helgstrand F. et al. Systemic inflammatory response after hernia repair: a systematic review. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2017;402(7):1023–1037.
2. Sukovatykh B.S., Valuyskaya N.M., Pashkov V.M. et al. Indications and selection of technology for prosthetics of the abdominal wall for the prevention and treatment of post-level ventral hernias. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2016;15(1):89–97. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2016-1-89-97
3. Ivanov Yu.V., Panchenkov D.N., Chaykin R.S. et al. A method for the prevention of post-operational sulfur during laparoscopic allogermoplasty of ventral hernias. *Klinicheskaya praktika = Clinical practice*. 2018;(1):3–9. (In Russ.)
4. Ashimov Zh.I., Dinlosan O.R., Aytiev U.A. Immunological status of patients with hernias of the anterior abdominal wall. *Byulleten' nauki i praktiki = Bulletin of science and practice*. 2020;6(12):191–210. (In Russ.). doi: 10.33619/2414-2948/61/18
5. Pochhammer J., Scholtes B., Keuler J. et al. Serum C-reactive Protein Level after Ventral Hernia Repair with Mesh Reinforcement Can Predict Infectious Complications: A Retrospective Cohort Study. *Hernia*. 2020;24(1):41–48.
6. Tursumetov A.A., Askarov T.A., Zuparov K.F. Clinical and immunological aspects of diagnosis and treatment of postoperative ventral hernias. *Problemy biologii i meditsiny = Issues of biology and medicine*. 2020;122(5):274–277. (In Russ.)
7. Aytiev U.A., Ashimov Zh.I., Dinlosan O.R. et al. The dynamics of immune reactions in auto- and alloplastic methods of hernioplasty in the surgical treatment of inguinal hernias. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2021;(6):29–33. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Екатерина Валерьевна Титова

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: kineta@yandex.ru

Ekaterina V. Titova

Candidate of medical sciences, associate
professor, associate professor of the
sub-department of surgery, Medical
Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Валерий Исаакович Никольский

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: nvi61@yandex.ru

Valeriy I. Nikol'skiy

Doctor of medical sciences, professor,
professor of the sub-department
of surgery, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Надежда Ивановна Микulyак

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой физиологии
человека, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: normphys@mail.ru

Nadezhda I. Mikulyak

Doctor of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of human physiology, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Александр Николаевич Митрошин

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой хирургии,
директор Медицинского института,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: an-mitroshin@mail.ru

Aleksandr N. Mitroshin

Doctor of medical sciences, professor, head
of the sub-department of surgery,
director of the Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Константин Игоревич Сергацкий

доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: sergatsky@bk.ru

Konstantin I. Sergatskiy

Doctor of medical sciences, associate
professor, professor of the sub-department
of surgery, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 15.05.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 13.06.2023

Принята к публикации / Accepted 20.07.2023