



ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАРАПРОКТИТЕ У ПОДРОСТКОВ

Жуманқулов Ғафур Алмаматович
EMU UNIVERSITY з.Ташкент

Хулоса: Ушбу тадқиқотнинг мақсади сурункали парапроктит билан касалланган ўсмирларда яра жараёни цитокин профилининг хусусиятларини ўрганиш, уларнинг яллиғланишнинг сурункалига ўтиши ва тўқималарнинг тикланиши секинлашишидаги ролини аниқлаш.

Материал ва услублар: Тадқиқотга сурункали парапроктит билан оғриган 58 бемор ва 26 нафар соғлом шахслардан иборат назорат гуруҳи киритилган. IL-1 β , IL-8, VEGF-A ва bFGF концентрацияси периферик қон зардобда ИФА усулида АО "Вектор-Бест" (Россия) ва "БиохимМак" (Россия) тест тизимларидан фойдаланиб, ишлаб чиқарувчи тавсияларига мувофиқ аниқланди.

Олинган натижалар сурункали парапроктит билан оғриган беморларда IL-1 β ва IL-8 миқдори назорат гуруҳига нисбатан ишонарли ошганлиги аниқланди. bFGF концентрациясининг пасайиши фонида VEGF-A концентрациясининг ошиши кузатилди, бу эса иммун жавобдаги дисбаланс мавжудлигини билдиради, бу эса ўз навбатида парапроктитни даволаш ва уни сурункалашувига таъсир қилиши мумкин.

Калит сўзлар: сурункали парапроктит, ўсмирлар, цитокинлар, яра жараёнлари, иммунитет.

Summary: The objective of this study was to study the characteristics of the cytokine profile of the wound process in adolescents with chronic paraproctitis, to determine their role in the transition of inflammation to chronicity and slowing down tissue regeneration.

Materials and methods. The study included 58 patients with chronic paraproctitis and a control group of 26 healthy individuals. The concentration of IL-1 β , IL-8, VEGF-A and bFGF in peripheral blood serum was determined by ELISA using the test systems of JSC "Vector-Best" (Russia) and "BioKhimMak" (Russia) in accordance with the manufacturer's recommendations.

The results showed that the amount of IL-1 β and IL-8 in patients with chronic paraproctitis was significantly increased compared to the control group. Against the background of a decrease in the concentration of bFGF, an increase in the concentration of VEGF-A was observed, which indicates the presence of an imbalance in the immune response, which in turn may affect the treatment of paraproctitis and its chronicity.

Keywords: chronic paraproctitis, adolescents, cytokines, wound processes, immunity.



ВВЕДЕНИЕ

Хронический парапроктит является одной из наиболее распространённых и социально значимых патологий в колопроктологии [2, 6]. Заболевание характеризуется длительным воспалительным процессом, частыми рецидивами и формированием стойких аноректальных свищей. В подростковом возрасте хронический парапроктит отличается более агрессивным течением и склонностью к затяжному раневому процессу [1, 7].

Исследования показывают, что цитокины играют ключевую роль в регуляции воспалительных реакций и процессе заживления. В частности, работы, такие как исследования М.Е. Котова и соавторов (2018), подтверждают, что изменения в цитокиновом профиле могут влиять на течение воспалительных заболеваний [2]. Однако данные о выраженности и соотношении про- и противовоспалительных цитокинов в тканях при хроническом парапроктите у подростков остаются ограниченными.

Отдельные исследования обращают внимание на патогенетические механизмы, связанные с нарушением цитокинового профиля, что может приводить к затяжному течению заболевания [5, 8]. В частности, нарушения в системе цитокинов могут способствовать неэффективности традиционных методов лечения. Кроме того, вопросы иммунокоррекции при хроническом парапроктите у подростков также требуют дальнейшего изучения. Существуют отдельные исследования, подтверждающие эффективность различных методов локальной иммунокоррекции [6, 11], однако их результаты часто противоречивы и требуют систематизации.

В последние годы особое внимание уделяется изучению иммунологических механизмов хронизации воспаления. Ведущую роль в регуляции воспалительной реакции и процессов репарации тканей играют цитокины, среди которых ключевое значение имеют IL-1 β и IL-8 как провоспалительные медиаторы, а также VEGF-A и bFGF как основные факторы ангиогенеза и регенерации [3, 10].

Однако данные о цитокиновом профиле раневого процесса при хроническом парапроктите у подростков остаются ограниченными, что и определило цель настоящего исследования.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 58 подростков (средний возраст $17,8 \pm 0,8$ года) с хроническим парапроктитом, находившихся на лечении в 2021–2024 гг. Контрольную группу составили 26 клинически здоровых подростков, сопоставимых по полу и возрасту.

Иммунологические исследования у обследуемых подростков проводилось в лаборатории иммунорегуляции Института иммунологии и геномики человека АН РУз.



Материалом для исследования служили образцы сыворотки венозной крови и раневой жидкости, полученные до начала лечения. Иммунологическое исследование включало в себя иммуноглобулины А, М, G, иммунциты CD3, CD4, CD8. Относительное количество иммунокомпетентных клеток определяли с помощью моноклональных антител. Концентрацию иммуноглобулинов (Ig) классов А, G, М определяли методом ИФА. Концентрацию изученных цитокинов IL-1 β , IL-8, VEGF-A, bFGF в сыворотке периферической крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем АО «Вектор- Бест» (Новосибирск, Россия), в соответствии с рекомендациями производителя.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась методами вариационной статистики, реализованными стандартным пакетом прикладных программ Statistica for Windows 6.0. Данные были статистически обработаны с использованием обычных подходов, результаты представлены как выборочное среднее (M) и стандартная ошибка среднего (m); медиана (Me), характеризующая центральную тенденцию, и верхний и нижнего квартили, характеризующие разброс значений показателя у 50% респондентов (Q1—Q3), где Q1 — 25% процентиль, Me – 50% процентиль, Q3 — 75% процентиль. Достоверность различий средних величин (P) сравниваемых показателей оценивали по критерию Стьюдента (t). Различия между анализируемыми показателями при уровне значимости $p < 0,05$ считали достоверными.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ цитокинового профиля показал выраженные изменения у пациентов с хроническим парапроктитом. Концентрация IL-1 β в сыворотке крови у основной группы была увеличена в 4,4 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Уровень IL-8 превышал показатели здоровых лиц более чем в 5 раз, что отражает активный и персистирующий воспалительный процесс.

Исследование факторов роста выявило достоверное повышение VEGF-A ($p < 0,001$), что свидетельствует об активации ангиогенеза в условиях хронического воспаления. Вместе с тем концентрация bFGF имела тенденцию к снижению, что указывает на недостаточность полноценной регенерации тканей.

Следующим этапом иммунологических исследований было сравнительное определение сывороточных концентраций ключевых факторов роста в группах в норме и при ХрП. Полученные результаты изложены на табл -1 ниже.

Таблица-1.

Сывороточное содержание факторов роста в группах обследованных с хроническим парапроктитом до лечения

Показатель	M \pm m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
------------	------------------	-------------	------------	------------



Контрольная группа, n=26				
VEGF-A	45,61±2,00	44,12 [36,33; 51,76]	31,28	67,39
bFGF	8,34±0,44	8,04 [6,78; 9,57]	3,81	13,54
Основная группа (ХрП), n=58				
VEGF-A	57,83±1,39***	56,60 [49,47; 69,15]	39,40	72,70
bFGF	7,80±0,39^	7,25 [5,62; 10,65]	1,08	13,80

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001, ^- не достоверно по сравнению с данными контрольной группы (^ - P>0,05). Me – медиана, Q1(перцентиль) – 25%, Q3 (перцентиль) – 75%.

Основываясь на полученных результатах, мы предполагаем, что отсутствие изменений в сывороточных уровнях VEGF-A FGF у пациентов с ХрП вероятно может иметь несколько объяснений, в числе которых компенсаторные механизмы, вариабельность реакции организма, момент измерения уровней факторов роста, влияние самолечения пациентов, а также индивидуальные различия в патогенезе.

Изучение цитокинов в локальных тканях у пациентов с хроническим парапроктитом имеет важное научное обоснование для понимания патогенеза, оценки воспалительного процесса, прогнозирования течения заболевания, а также разработки новых методов диагностики и лечения и оптимизации индивидуального подхода к лечению.

В связи с вышеизложенным, следующим этапом иммунологических исследований было определение выше изученных цитокинов в серозной жидкости обследованных пациентов до начала лечения. Полученные результаты приведены в табл-2.

Таблица-2.

Содержание цитокинов в серозной жидкости в группах обследованных с хроническим парапроктитом до лечения

Показатель	M±m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Основная группа (ХрП), n=58				
IL – 1β	32,47±1,08	33,55 [25,57; 39,92]	19,51	48,60
IL – 8	53,90±1,13	54,50 [47,63; 60,17]	33,74	69,32
VEGF-A	28,73±1,17	27,81 [25,30; 33,54]	11,50	51,20
bFGF	2,90±0,18	2,93 [1,52; 3,73]	1,10	7,15

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001, ^- не достоверно по сравнению с данными контрольной группы (^ - P>0,05). Me – медиана, Q1(перцентиль) – 25%, Q3 (перцентиль) – 75%.



IL-1 β играет важную роль в локальном иммунитете при хроническом паратиреатите. IL-1 β является одним из ключевых прокаринотических цитокинов, который играет роль в медиации воспалительных и иммунных ответов в организме.

Согласно полученным данным, анализ содержания IL-1 β в серозной жидкости установил, что в средний показатель в местной выделяемой жидкости у пациентов с парапроктитом составил $32,47 \pm 1,08$ пг/мл, с индивидуальным размахом от 19,51 до 48,60 пг/мл. Изучение уровня IL-8 в серозной жидкости выявило, что в среднее значение в локально выделяемой жидкости у пациентов с парапроктитом составил $53,90 \pm 1,13$ пг/мл, с индивидуальным диапазоном от 33,74 до 69,32 пг/мл.

Оценка концентрации VEGF-A в серозной жидкости определила, что в средний показатель в местно выделяемой жидкости у пациентов с парапроктитом составил $28,73 \pm 1,17$ пг/мл, с индивидуальным размахом от 11,5 до 51,2 пг/мл. Анализ содержания bFGF в серозной жидкости установил, что в среднее значение в локально выделяемой жидкости у пациентов с парапроктитом составил $2,90 \pm 0,18$ пг/мл, с индивидуальным диапазоном от 1,1 до 7,15 пг/мл.

Исходя из тактики лечения основная группа была разделена на 2 подгруппы: 1-ую подгруппу составили 32 пациента с ХрП, которых лечили традиционным (консервативным) послеоперационным лечением (стандартной терапией), во 2-ую группу вошли 26 пациентов с ХрП, которым в дополнение к стандартному лечению включали Куриозин 0,103% на раневую поверхность, гель наносили 2 раза в день, общий курс лечения 15 дней. Для выявления эффективности применённой тактики лечения (терапии), содержание изученных цитокинов и системно и локально определяли в динамике на 7-е и 15-е сутки пребывания в стационаре после хирургического вмешательства.

Анализ результатов полученных данных установил достоверное снижение IL-1 β в сыворотке периферической крови в группе пациентов с ХрП получавших традиционное лечение. Так, уровень изученного провоспалительного интерлейкина через 7-е сутки был снижен на 10,2% со средним значением $85,42 \pm 3,31$ пг/мл ($P < 0,05$), а через 15 суток на 22,1% со средним показателем $74,11 \pm 2,36$ пг/мл ($P < 0,001$), против первоначальных значений, которые составляли $95,16 \pm 2,76$ пг/мл.

Изучение сывороточного содержания IL-8 в группе пациентов, получавших традиционную терапию, выявило значимое снижение этого хемокина в данной когорте пациентов с ХрП. Так, концентрация изученного хемокина через 7-е сутки была снижен на 11,5% со средним значением $72,92 \pm 1,75$ пг/мл ($P < 0,05$), а через 15 суток на 23,5% со средним показателем $62,99 \pm 2,42$ пг/мл ($P < 0,001$) по сравнению с первоначальными показателями, которые в среднем составили $82,41 \pm 1,36$ пг/мл.



Анализ сывороточного содержания VEGF-A установил недостоверное повышение VEGF-A в сыворотке периферической крови группе пациентов с ХрП получавших традиционное лечение. Так, синтез изученного фактора роста эндотелия сосудов через 7-е сутки был не значимо повышен на 2% со средним значением $58,95 \pm 1,83$ пг/мл ($P > 0,05$), а через 15 суток на 7,8% со средним показателем $62,30 \pm 2,51$ пг/мл ($P > 0,05$), против первоначальных значений, которые составляли $57,83 \pm 1,39$ пг/мл.

Оценка сывороточного уровня bFGF в группе пациентов, получавших традиционную терапию, выявила значимое изменение в данной когорте пациентов с ХрП. Так, концентрация изученного фактора роста через 7-е сутки была повышена и в среднем составила $9,85 \pm 0,58$ пг/мл ($P < 0,01$), а через 15 суток $11,97 \pm 0,55$ пг/мл ($P < 0,001$) по сравнению с первоначальными показателями, которые в среднем составили $7,80 \pm 0,39$ пг/мл.

Для оптимизации лечения пациентов с хроническим парапроктитом в комплексном лечении настоящем исследовании был в дополнение к стандартному лечению включен Куриозин 0,103% на раневую поверхность, гель наносили 2 раза в день, общий курс лечения 15 дней. Для выявления эффективности выбранной комплексной терапии, цитокиновый статус определяли через 7 и 15 суток после начала лечения.

Анализ сывороточного содержания установил достоверное снижение IL-1 β в сыворотке периферической крови в группе пациентов с ХрП получавших комбинированную иммунокорректирующую терапию. Так, уровень изученного провоспалительного интерлейкина через 7-е сутки был снижен на 22,7% со средним значением $73,54 \pm 2,31$ пг/мл ($P < 0,001$), а через 15 суток на 41,6% со средним показателем $55,57 \pm 3,33$ пг/мл ($P < 0,001$), против первоначальных значений, которые составляли $95,16 \pm 2,76$ пг/мл.

Изучение сывороточного содержания IL-8 в группе пациентов, получавших комбинированную терапию, выявило значимое снижение этого хемокина в данной когорте пациентов с ХрП. Так, концентрация изученного хемокина через 7-е сутки была снижен на 32,7% со средним значением $55,47 \pm 2,92$ пг/мл ($P < 0,001$), а через 15 суток на 50,1% со средним показателем $41,12 \pm 1,85$ пг/мл ($P < 0,001$) по сравнению с первоначальными показателями, которые в среднем составили $82,41 \pm 1,36$ пг/мл.

Анализ сывороточного содержания VEGF-A, установил разнонаправленные значения VEGF-A группе пациентов с ХрП получавших комбинированное лечение. Так, синтез изученного фактора роста эндотелия сосудов через 7-е сутки был достоверно повышен и в среднем составил $64,53 \pm 2,60$ пг/мл ($P < 0,05$), однако через 15 суток наблюдалось не достоверное снижение со средним показателем $53,97 \pm 2,10$ пг/мл ($P > 0,05$), что меньше первоначальных значений, которые составили $57,83 \pm 1,39$ пг/мл. Оценка сывороточного уровня bFGF в группе пациентов, получавших комплексную терапию, выявила достоверно



значимое изменение в данной выборке пациентов с ХрП. Так, концентрация изученного фактора роста через 7-е сутки была повышена почти в 1,5 раза и в среднем составила $11,28 \pm 0,48$ пг/мл ($P < 0,001$), а через 15 суток в более чем 2 раза со средним показателем $16,60 \pm 0,84$ пг/мл ($P < 0,001$) по сравнению с первоначальными показателями, которые в среднем составили $7,80 \pm 0,39$ пг/мл.

Изучение состояния локального иммунного ответа прианальной зоны у пациентов с хроническим парапроктитом, получавших различную терапию, играет ключевую роль в понимании механизмов заживления и разработке эффективных методов лечения. Этот аспект особенно важен в сравнительном контексте, поскольку он позволяет оценить, как разные подходы к терапии влияют на местный иммунный ответ и способствуют восстановлению тканей. положительная динамика уровней IL-1 β , IL-8, VEGF-A и bFGF как локально так и системно у пациентов с хроническим парапроктитом, получавших комбинированную иммунокорректирующую терапию в отличие от результатов в группе пациентов, получавших традиционную послеоперационную терапию, может быть объяснена такими механизмами, во-первых, комбинированная иммунокорректирующая терапия, включает в себя компоненты, которые обладают противовоспалительными свойствами и способствуют снижению уровня воспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и IL-8; во-вторых, компоненты терапии могут активировать процессы ремоделирования и заживления тканей, что может привести к увеличению уровня VEGF и bFGF, которые играют важную роль в ангиогенезе и регенерации тканей; в-третьих, комбинированная терапия могла модулировать иммунный ответ пациента, включая снижение воспаления и стимуляцию ремоделирования тканей путем воздействия на уровень цитокинов и факторов роста; в-четвертых, комбинированная терапия часто предполагает индивидуализированный подход к лечению, учитывающий особенности каждого пациента и характеристики его заболевания, что может способствовать более эффективному контролю воспалительного процесса и стимуляции заживления.

Таким образом, хронический парапроктит у подростков следует рассматривать не только как локальную хирургическую патологию, но и как иммуновоспалительное заболевание, требующее комплексного подхода с учётом цитокинового статуса.

ВЫВОДЫ

1. Хронический парапроктит у подростков сопровождается выраженным повышением провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-8.
2. Нарушение баланса факторов роста характеризуется увеличением VEGF-A и снижением bFGF.
3. Цитокиновый дисбаланс играет ключевую роль в хронизации воспаления и замедлении раневого заживления.



Полученные результаты обосновывают целесообразность включения иммунокорригирующих методов в комплексное лечение хронического парапроктита.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Щелыгин Ю.А., Благодарный Л.А. Хронический парапроктит: современные подходы к диагностике и лечению. — Колопроктология. 2022;21(3):15–23.
2. Котов М.Е., Куликов В.В. Роль цитокинов в патогенезе хронических воспалительных заболеваний. — Иммунология. 2018;39(4):198–204.
3. Манко Б.М. Иммунные механизмы хронизации воспалительных процессов. — Клиническая иммунология. 2022;26(2):112–118.
4. Заикин Е.Ю., Лазаренко В.А. Локальная иммунокоррекция в хирургической практике. — Хирургия. 2017;(6):54–59.
5. Файзуллаева Н.Я. Иммунологические аспекты воспалительных заболеваний прямой кишки. — Ташкент: Медицина, 2020. — 184 с.
6. Хамдамов Б.З., Исмаилова А.А. Современные подходы к лечению аноректальных свищей. — Вестник хирургии. 2021;180(5):72–78.
7. Parks A.G., Gordon P.H., Hardcastle J.D. A classification of fistula-in-ano. — Br J Surg. 1976;63(1):1–12.
8. Nelson R. Anorectal abscess fistula: what do we know? — Surg Clin North Am. 2002;82(6):1139–1151.
9. Williams J.G., Farrands P.A., Williams A.B. The treatment of anal fistula: ACPGBI position statement. — Colorectal Dis. 2007;9(Suppl 4):18–50.
10. Ratto C., Grossi U., Litta F. Contemporary surgical practice in the management of anal fistula. — World J Gastroenterol. 2019;25(33):4609–4621.
11. Dinarello C.A. Proinflammatory cytokines. — Chest. 2000;118(2):503–508.