

УДК 616.381-002.3-022-07:612.017.1

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЕЙ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ IL-1β, IL-8 ПРИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ АБДОМИНАЛЬНОЙ ПОЛОСТИ

ПРИЛУЦКИЙ А.С., ДЕЕВ В.А., ЛЕСНИЧЕНКО Д.А., КОВАЛЕНКО В.В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького,
Национальный институт хирургии и трансплантологии
им. А.А.Шалимова НАМН Украины

Перитонит и вызывающие его острые инфекционные заболевания органов брюшной полости занимают одно из ведущих мест среди гнойно-септических процессов абдоминальной хирургии [1-3]. Кроме того, за последние годы увеличилось количество больных с запущенными формами перитонита, инфицированными формами панкреонекроза, прободением желудочно-кишечного тракта и др. Несмотря на совершенствование методов диагностики, техники оперативных вмешательств, внедрения ряда новых методов интенсивной терапии, летальность среди больных перитонитом остается высокой. По данным ряда авторов она колеблется от 19% до 70%. [4-6]. Патогенез абдоминального сепсиса достаточно сложен. Он включает ряд последовательно протекающих этапов, вовлекающих в патологический процесс практически все органы и системы человека со специфической реакцией со стороны иммунной системы. При септических процессах в том числе особенно в случаях сочетанной, в ряде случаев доминирующей грамотрицательной инфекции тканевые макрофаги и другие клетки моноцитарно-макрофагальной системы, начинают усиленную продукцию ряда цитокинов. [7-11]. В тоже время, имеются лишь единичные работы, в которых приведена характеристика цитокинового профиля у пациентов с гнойно-септическими процессами абдоминальной полости.

Целью исследования было определение средних уровней интерлейкинов-(ИЛ-1β, 8) в сыворотке крови лиц с гнойно-септическими процессами абдоминальной полости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Уровень указанных цитокинов определялся в крови 22 пациентов, находящихся на лечении с гнойно-септическими процессами абдоминальной полости (абсцессами и др.). Забор крови осуществлялся как правило на 7-14 день после проведения оперативного лечения в момент подтверждения гнойно-септического процесса в брюшной полости. В качестве контрольной группы были обследованы 30 здоровых лиц того-же возраста. Для определения уровней интерлейкинов -(ИЛ-1β, 8) в сыворотке кро-

ви использовались иммуноферментные тест-системы ООО «Укрмед-Дон», ООО «Укрмедсервис» (г. Донецк). Данные системы характеризует высокая чувствительность (до 2 пг/мл), удобство и быстрота проведения исследований. Характеристика иммуноферментных тест-систем представлена в таблице 1.

Таблица 1
Характеристика иммуноферментных тест-системы для определения цитокинов IL-1β, IL-8

| Параметры | IL-1β, | IL-8 |
|--------------------------------|-------------------|--------------|
| Принцип метода | Твердофазный, ИФА | |
| Общее время анализа | 4 ч. 30 мин. | 3 ч. 30 мин. |
| Диапазон измерений | 0-500 пг/мл | |
| Оптическая плотность диапазона | 0,04-2,50 | |
| Чувствительность | до 2 пг/мл | |
| Коэффициент вариации | не >5% | |

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью лицензионной программы «MedStat» (Донецк, Украина), при этом рассчитывались медиана, ошибка медианы, при сравнении центральных тенденций двух независимых выборок использовался непараметрический W-критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенными исследованиями было установлено, что у больных с гнойно-септическими заболеваниями брюшной полости имеет место достоверное повышение содержания исследуемых цитокинов в сыворотке крови. Так, средний уровень интерлейкина-1β у пациентов с вышеуказанной патологией, составил Me = 48,7+9,7 пг/мл (Табл. 2), что достоверно (p<0,001) превышает соответствующий показатель в группе здоровых лиц – Me = 6,7+1,1 (2,7; 9,6) пг/мл. Следует отметить, что для лиц с абдоминальным сепсисом характерна значительно большая частота регистрации повышенных уровней в крови интерлейкина-1β.

При этом необходимо указать, что концентрации интерлейкина-1 β , будучи высокими у всех обследованных лиц сильно варьировали. Так полученные данные отличались у ряда из обследованных пациентов в 3 и более раз. Левая граница 95% CI составила 31,6 пг/мл, правая 60,5 пг/мл.

Концентрация интерлейкина-8 в сыворотке крови пациентов находящихся на лечении с гнойно-септическими процессами абдоминальной области, также была достоверно ($p < 0,001$)

выше аналогичного показателя контрольной группы (Табл. 3). Уровень ИЛ-8 в данных группах составил соответственно 73,5+31,24 (41,1; 99,6) и 4,4+1,0 (2,8; 6,2) пг/мл. При этом, в группе больных также чаще регистрировались высокие уровни интерлейкина-8. Следует отметить высокую вариабельность концентрации данного цитокина среди обследованных лиц. Более чем у 25% пациентов значения интерлейкина-8 составили более 100 пг/мл. При этом левая граница 95% CI равнялась 41,1 пг/мл; правая – 99,6 пг/мл.

Таблица 2

Концентрация ИЛ-1 β в сыворотке крови больных с гнойно-септическими процессами абдоминальной полости

| Обследованные группы | К-во п | Уровень интерлейкина ИЛ-1 β , (пг/мл) | | |
|--|-----------|---|----------------|------------|
| | | Медиана | Ошибка медианы | 95% CI |
| Здоровые лица (доноры) | 30 | 6,7 | 1,1 | 2,7; 9,6 |
| Лица с наличием гнойно-септических процессов абдоминальной полости | 8 | 48,7* | 9,7 | 31,6; 60,5 |

* - $p < 0,001$ в сравнении с показателем здоровых лиц

Таблица 3

Концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови больных с наличием гнойно-септических процессов абдоминальной полости

| Обследованные группы | К-во п | Уровень интерлейкина ИЛ-8, (пг/мл) | | |
|--|-----------|------------------------------------|----------------|------------|
| | | Медиана | Ошибка медианы | 95% CI |
| Здоровые лица (доноры) | 30 | 4,4 | 1,0 | 2,8; 6,2 |
| Лица с наличием гнойно-септических процессов абдоминальной полости | 22 | 73,5* | 31,2 | 41,1; 99,6 |

* - $p < 0,001$ в сравнении с показателем здоровых лиц

Таким образом полученные нами результаты свидетельствуют о значительных изменениях иммунологической реактивности организма, существенном повышении синтеза исследованных провоспалительных цитокинов. Следует отметить, что рядом авторов, которые изучали изменения цитокинового профиля при септических процессах, указывается на прогностическое значение отдельных интерлейкинов в развитии заболевания. Так концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в крови, определенные в первые 24 часа, имеют сильную корреляционную связь с тяжестью процесса на 3 сутки и являются предикторами смертности, выявляя больных с повышенным риском неблагоприятного исхода абдоминального сепсиса [13-15]. При этом наши данные о существенном увеличении ИЛ-1 β , ИЛ-8 согласуются с результатами представленными другими исследователями о значительном повышении секреции ряда провоспалительных цитокинов, среди которых веду-

щее значение имеют интерлейкины ИЛ -1 β , 6, 8 [12,13]. Высокая вариабельность и существенное возрастание уровня вышеуказанных интерлейкинов определяют важное значение данных показателей у больных с гнойно-септическими процессами абдоминальной полости, и могут рассматриваться как ценное дополнение к другим используемым анализам.

ВЫВОДЫ

1. У больных с гнойно-септическими процессами абдоминальной полости, отмечается значительное увеличение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , в сравнении с группой здоровых лиц ($p < 0,001$).
2. У больных с гнойно-септическими процессами абдоминальной полости, также отмечено существенное повышение ($p < 0,001$) концентрации ИЛ-8 в сравнении с контролем.

3. Вариабельность и существенное увеличение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-8 свидетельствуют о возможности и целесообразности использования, в ряде случаев, противовоспалительных, антицитокиновых препаратов снижающих или блокирующих выработку данных интерлейкинов при гнойно-септических процессах абдоминальной полости.
4. Полученные данные целесообразно использовать в практике здравоохранения с целью коррекции выявленных нарушений иммунитета для повышения эффективности лечения гнойно-септических процессов в абдоминальной полости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guidelines for the Selection of Anti-infective Agents for Complicated Intra-abdominal Infections / J.S. Solomkin, J.E. Mazuski, E.J. Baron [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2003. – №37. – P. 997–1005.
2. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – М.: Литтерра, 2006. – 176 с.
3. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations / J.E. Mazuski, R.G. Sawyer, A.B. Nathens [et al.] // Surg Infect. – 2002. – №3. – P. 175-234.
4. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на стареющую проблему. Стратегия и тактика лечения / Б.Р. Гельфанд, В.А. Гологорский, С.З. Бурневич [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 1997. – № 1. – С.10-16.
5. Антибиотикотерапия абдоминальной хирургической инфекции / Б.Р. Гельфанд, В. А. Гологорский, С.З. Бурневич и др.; Под ред. В.С. Савельева. – М.:, 2000. – 144 с.
6. Гельфанд Б.Р. Абдоминальный сепсис / Б. Р. Гельфанд, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич // Русский медицинский журнал. – 1999. – №5/7. – С.6.
7. Гаин Ю.М., Леонович С.И., Алексеев С.А. Энтеральная недостаточность при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение. – Молодечно, 2001. – 265 с.
8. Гринев М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. – СПб.-М.: ОАО «Типография «Внешторгиздат», 2001. – 315 с.
9. Завада Н.В., Гаин Ю.М., Алексеев С.А. Хирургический сепсис. – Минск, 2002. – 214 с.
10. Balk R. Severe sepsis and septic shock. Definitions, Epidemiology and Clinical Manifestations / R. Balk // Crit. Care Clin.–2000.– Vol. 16, № 2. – P.214-226.
11. Bone R.C. The pathogenesis of sepsis / R.C. Bone // Ann. Int. Med. – 1991. – Vol.115. – P.457-469.
12. Cytokine release patterns in elderly patients with systemic inflammatory response syndrome / L. Marti, C. Cervera, X. Filella [et al.] // Gerontology. – 2007. – №53. – P 239-244.
13. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis / A. Oberholzer, S.M. Souza, S.K. Tschoeke [et al.] // Shock. – 2005. – №23. – P. 488-493.
14. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis; a multiplex analysis / F.A. Bozza, J.I. Salluh, A.M. Japiassu [et al.] // Crit. Care – 2007. – №11. – P. 49.
15. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study / J.A. Kellum, L. Kong, M.P. Fink [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2007. – №67. – P. 1655-1663.

РЕЗЮМЕ

ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЕЙ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ІЛ-1 β , ІЛ-8 ПРИ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ АБДОМІНАЛЬНОЇ ПОРОЖНИНИ.

Прилуцький О.С., Деєв В.А., Лесніченко Д.О., Коваленко В.В.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Національний інститут хірургії та трансплантології ім.О.О. Шалімова НАМН України

У результаті дослідження сироватки крові хворих з гнійно-септичними процесами абдоминальної порожнини, що знаходяться на лікуванні в гнійній реанімації, встановлено значне підвищення рівнів інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-8, в порівнянні з здоровими особами. Рівень ІЛ-1 β у пацієнтів з вищезазначеною патологією, склав $Me = 48,7 \pm 9,7$ пг/мл, що достовірно ($p < 0,001$) перевищує відповідний показник в групі здорових осіб – $Me = 6,7 \pm 1,1$ пг/мл. ІЛ-8 склав у хворих $Me = 73,5 \pm 31,2$ пг/мл; здорових осіб $Me = 4,4 \pm 1,0$ пг/мл.

SUMMARY

STUDY OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IL-1 β , IL-8 LEVEL IN PATIENTS WITH PYOSEPTIC PROCESSES OF ABDOMINAL CAVITY

Prilutsky A. S, Deev V.A., Lesnichenko D.A., Kovalenko V.V.

M. Gorki Donetsk national medical university, National institute of surgery and transplantology NAMS of Ukraine

The study of blood serum of patients with pyoseptic processes abdominal cavity in treatment of purulent resuscitation found a significant increase in the levels of interleukins IL-1 β , IL-8, compared with healthy. The level of IL-1 β in patients with the above pathology, was $Me = 48,7 \pm 9,7$ pg / ml, which was significantly ($p < 0,001$) higher than in the group of healthy individuals – $Me = 6,7 \pm 1,1$ pg / ml. IL-8 was $Me = 73,5 \pm 31,2$ pg / ml; healthy individuals $Me = 4,4 \pm 1,0$ pg / ml.