



І. А. Криворучко,
Д. Е. Лопатенко

Харківський національний
медичний університет

© Криворучко І. А.,
Лопатенко Д. Е.

АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКУ ЗМІН РІВНЯ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ КРОВІ З ЛЕТАЛЬНІСТЮ У ХВОРИХ НА ПІОПНЕВМОТОРАКС

Резюме. Метою дослідження є визначення динаміки цитокінового профілю у хворих на піопневмоторакс (ППТ) для поглиблення уявлень про зв'язок між зміною рівня інтерлейкінів крові та несприятливими результатами лікування. У роботі обстежено сто дев'ять хворих на ППТ і виведено формулу, за допомогою якої можна передбачити летальний результат лікування на підставі динаміки рівня інтерлейкінів 6 (ІЛ-6), 8 (ІЛ-8), 10 (ІЛ-10) крові на першу та сьому добу лікування.

Ключові слова: піопневмоторакс, інтерлейкіни, летальність, дискримінантне рівняння.

Вступ

Погіршення екологічної обстановки і соціально-економічних умов, що супроводжуються тривалою стресовою ситуацією, зловживанням алкоголем та наркотичними засобами, призводять до важких порушень імунної системи організму та збільшення частоти розвитку інфекційних неспецифічних захворювань легень. Незважаючи на значні успіхи пульмонології в останні десятиліття, суттєвого зниження захворюваності не спостерігається. Навпаки, набагато частіше реєструються легеневі гнійні запалення з переважанням некротичних процесів. У світі щорічно помирає 2,2 мільйони осіб із гострими запальними гнійними захворюваннями легень, летальність сягає 25 %, а у 15–45 % випадків гострі гнійні неспецифічні деструкції переходять у хронічну форму, що призводить до стійкої втрати працездатності [1, 4]

Серед неспецифічних гнійних деструкцій легень особливе місце займає ППТ, частота його розвитку варіює від 5 до 38 % [2, 6].

Виникнення ППТ свідчить про наростання в організмі запальних змін, що призводить до більш швидкого розповсюдження інфекційного процесу та розвитку поліорганної недостатності. Але й досі не достатньо повно вивчені зміни імунітету та зв'язок показників системної запальної відповіді із ефективністю лікування [3, 5, 7].

Мета роботи

Визначити зв'язок між зміною рівня ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 в крові та несприятливими результатами лікування.

Матеріали та методи досліджень

Обстежено сто дев'ять пацієнтів обох статей, хворих на ППТ, які перебували на стаціонарному лікуванні в торакальному відділенні «ІЗНХ НАМНУ» м. Харкова та хірургічному

відділенні № 2 КЗОЗ «ОЦКЛ ЦЕМД і МК» м. Харкова в період з 2000 по 2014 р. Усі пацієнти були госпіталізовані у відділення в екстреному порядку. У дослідженні взяли участь пацієнти, у яких на момент надходження були виключені специфічні причини ППТ (туберкульоз, рак та ін.). Хворі були розподілені на дві групи, відповідно з основним критерієм: результат лікування. У першу групу (1) увійшли 16 осіб з летальним результатом лікування. До другої групи (2) належали 93 людини з різними результатами лікування (повне одужання, клінічне одужання, поліпшення), окрім летального. Консервативна терапія та оперативне лікування хворих в обох групах до 7 доби не відрізнялись.

В процесі верифікації діагнозу застосовувались: клініко-лабораторне, рентгенологічне, ультразвукове дослідження, обстеження суміжними спеціалістами.

Концентрацію цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 визначали методом ІФА з використанням комерційних наборів ЗАТ «Вектор-Бест». Дослідження рівня інтерлейкінів крові виконувалося мінімум двічі кожному пацієнту: перший раз у день надходження до стаціонару і вдруге на сьому добу після оперативного втручання.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою сучасної математичної програми SPSS 11,0.

Результати досліджень та їх обговорення

У перший день дослідження рівень ІЛ-6 у венозній крові в групі 1 середній рівень — $(230,2 \pm 11)$ пг/мл і у групі 2 $(251 \pm 9,6)$ пг/мл істотно не відрізнявся між групами. Однак на сьому добу дослідження, концентрація ІЛ-6 в системному кровотоці у групі 2 знизилася до $(49,8 \pm 5,2)$ пг/мл, що є статистично значимою різницею в порівнянні з групою 1 $(207 \pm 4,8)$ пг/мл, ($p < 0.001$), у який рівень інтерлейкіну істотно не знизився (рис. 1).

Аналогічна тенденція спостерігалася у дослідженні динаміки рівня ІЛ-10 в крові: при надходженні в стаціонар у хворих групи 2 ($110,8 \pm 6,9$) пг/мл, і пацієнтів з групи 1 ($119,5 \pm 8,6$) пг/мл, статистично значимо не відрізнявся ($p > 0,05$). На сьому добу у хворих групи 1 у загалі тенденції до зниження не було ($120,9 \pm 10,2$) пг/мл, в той час як у хворих, що вижили, рівень ІЛ-10 статистично вірогідно знизився ($26,2 \pm 4,2$) пг/мл (рис. 2).

Концентрація ІЛ-8 у крові пацієнтів групи 1 та групи 2 мала статистично значущі відмінності ще в першу добу: група 2 — ($118,3 \pm 14,3$) пг/мл і група 1 — ($220 \pm 23,1$) пг/мл. Однак на сьому добу у пацієнтів групи 2 рівень інтерлейкіну значно знизився, у той же час у пацієнтів з летальним результатом рівень ІЛ-8 у крові статистично значуще не змінився, що свідчило про ескалацію запального процесу та відсутність тенденції до репаративного процесу у даних пацієнтів (рис. 3).

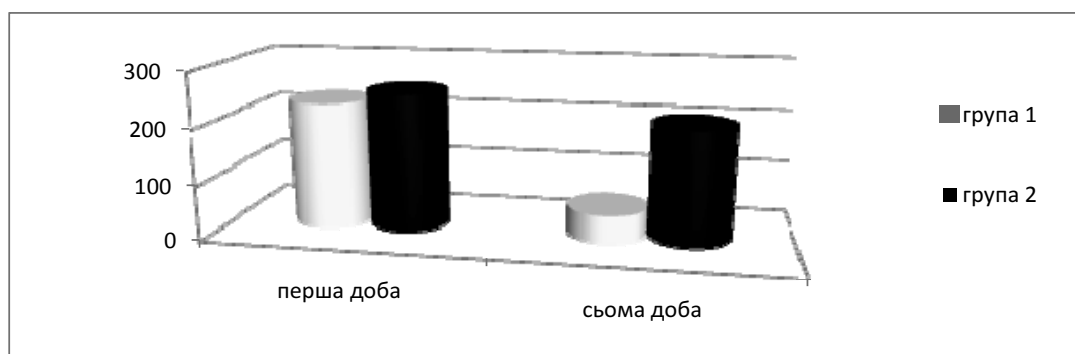


Рис. 1. Рівень ІЛ-6 в крові хворих з піопневмотораксом

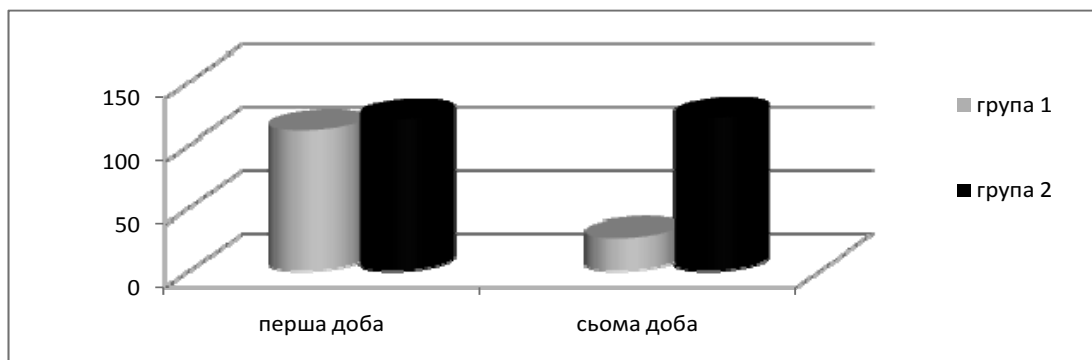


Рис. 2. Рівень ІЛ-10 в крові виживших і померлих хворих

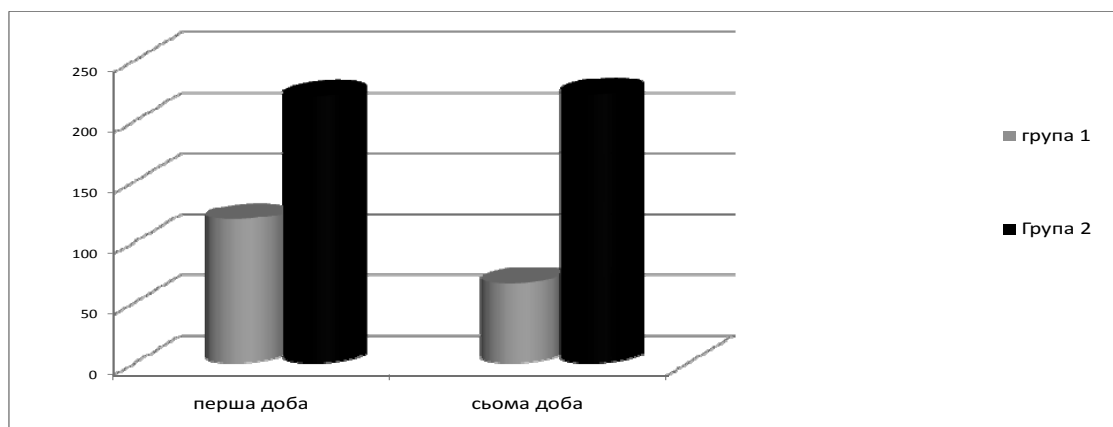


Рис. 3. Рівень ІЛ- 8 в крові хворих, які вижили і померли



Концентрація інтерлейкінів у крові в обох групах була схильна до значних індивідуальних змін (табл. 1).

Таблиця 1.

Концентрація інтерлейкінів крові в обох групах

	група 2		група 1	
	1 доба	7 доба	1 доба	7 доба
IL-6 (пг/мл)	120–300	2.1-154	115-300	0.23-235
IL-8 (пг/мл)	32-250	9–147	127-250	14 – 213
IL-10 (пг/мл)	28-482	4-56	24-455	6-431

Тому рівень про- і протизапальних цитокінів при одноразовому вимірюванні не може бути прогностичною ознакою ефективності лікування.

Незважаючи на значний розкид індивідуальних значень, середній рівень цитокінів у групі на сьому добу у хворих групи 2 був статистично вірогідно меншим, ніж у хворих групи 1, хоча в першу добу істотної різниці помічено не було. Таким чином, по динаміці зміни рівня цитокінів в крові хворих на ППТ за сім днів лікування, можна запідозрити неефективність лікування та вірогідність летального результату.

Однак у групі 1 зустрічалися деякі хворі зі зниженням рівня інтерлейкінів, а у групі 2 навпаки: у деяких осіб було виявлено підвищення рівня інтерлейкінів. Тому, нами був проведений дискримінантний аналіз, який дозволив створити дискримінантне рівняння для більш точного визначення вірогідності летального результату лікування за даними зміни рівня інтерлейкінів крові в процесі лікування (патент на корисну модель № у 2013 13665 від 25.11.2013). Отриманий спосіб оцінки дозволяє досить точно виділити на сьому добу хворих з ризиком летального результату лікування. Про це свідчать його характеристики (табл. 2).

Таблиця 2.

Основні характеристики канонічної дискримінантної функції

Перевірка функції(й)	Лямбда Уїлкса	χ^2	Значення
1	0,268	103,255	0,001

Високе значення $\chi^2 = 103,255$ і його висока статистична значимість говорять про спроможність рівняння. У результаті аналізу ми отримали функцію, що складається з трьох змінних і константи. Коефіцієнти канонічної дискримінантної функції надано у табл. 3.

Таблиця 3

Коефіцієнти канонічної дискримінантної функції

Функція	K_IL6	K_IL8	K_IL10	Константа
1	3,755	2,598	1,441	-8,678

Таким чином, отримане нами дискримінантне рівняння має вигляд:

$$F = 3,755 \times \Delta IL6 + 2,598 \times \Delta IL8 + 1,441 \times \Delta IL10 - 8,678$$

де ΔIL — розрахована машинним методом на підставі дискримінантного аналізу різниця.

Прогноз результатів лікування ми оцінювали за отриманим результатом рівняння, який порівнюється з результатами функції в центроїді груп (табл. 4).

Таблиця 4

Функції в центроїді груп

Результат	Функція
Позитивна динаміка	-0,772
Летальний результат	3,447

Так як центроїди мають різний знак, то лінією поділу груп буде «0», Тобто, при отриманні негативного значення рівняння — результат лікування з великою ймовірністю (94,5 %) буде позитивним, при отриманні позитивного результату рівняння — ймовірність летального результату.

Приклад 1. Хвора С.

Вміст інтерлейкінів крові									Результат функції
IL6			IL8			IL10			
1 доба	7 доба	$\Delta IL6$	1 доба	7 доба	$\Delta IL8$	1 доба	7 доба	$\Delta IL10$	
247	240	2	214	203	1	4	19	2	4.312

У результаті проведеного розрахунку ми отримали позитивне значення дискримінантного рівняння, що говорить про ймовірність летального результату. Хвора померла на 56 добу стаціонарного лікування.

Приклад 2. Хворий Ф.

Вміст інтерлейкінів крові									Результат функції
IL6			IL8			IL10			
1 доба	7 доба	$\Delta IL6$	1 доба	7 доба	$\Delta IL8$	1 доба	7 доба	$\Delta IL10$	
219	97	1	191	36	1	32	11	1	-0.884

Результат дискримінантного рівняння — негативний і отримане значення менше кордонного значення центроїда для позитивного результату. Це вказує на позитивний результат лікування. На 17 добу спостереження у хворого відзначали клінічне одужання. Термін стаціонарного лікування становив 20 днів.

Таким чином за допомогою динаміки рівня цитокінів IL-6, IL-8 і IL-10 в крові у хворих на піопневмоторакс на 7 добу можна виявити хворих пацієнтів з вірогідністю летального результату та внести зміни у схему лікування.

Висновки

У хворих на ППТ, концентрація інтерлейкінів в крові схильна до значних індивідуальних змін, тому рівень про- і протизапальних цито-



кінів при одноразовому вимірюванні не може бути прогностичною ознакою ефективності лікування. Але, при оцінюванні динаміки зміни рівня цитокінів в крові хворих на ППТ протягом семи діб після оперативного втручання, можна зазделегідь спрогнозувати неефективне

лікування та вірогідність летального результату.

За допомогою розробленого нами дискримінантного рівняння можна прогнозувати результати лікування хворих на ППТ щодо летальності та виживання пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антонов Н. С. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний / Н. С. Антонов // Пульмонология. — 2006. — № 4. — С. 83-88.
2. Видеоторакоскопия в комбинированном лечении больных эмпиемой плевры: тезисы международного конгресса [«Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии»] /ред. В.Ю. Матвеев. — СПб. : Труд, 2009. — 256 с.
3. Влияние рецепторного антагониста ИЛ-6 на развитие оксидантного стресса в легких / Л. Н. Данилов, Е. С. Лебедев, М. М. Илькович [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2, № 4. — С. 14-19.
4. Гриппи М. А. Патофизиология легких /М. А. Гриппи. — М.: Медицина, 2005. — 304с.
5. Гнойные заболевания лёгких и плевры: Монография / В. В. Авдосьев, Г. О. Григорян, С. И. Зайцева [и др.]; под ред. проф. В. В. Бойко и проф. А. К. Флорикяна. — Х. : Прапор, 2007 — 576 с.
6. Гнойные заболевания легких и плевры: состояние проблемы : Матер. третьего конгресса ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова / Под. ред. Ю. Л. Шевченко. — М. : Медицина, 2001. — С. 17.
7. Activation of proteinase-activated receptor-2 in mesothelial cells induces pleural inflammation / Y. C. Gary-Lee, D. A. Knight, K. B. Lane [et al.]// Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. — 2005. — Vol. 288. — P. 734-740.

АНАЛІЗ СВЯЗИ
ІЗМЕНЕНІЙ УРОВНЯ
ІНТЕРЛЕЙКИНОВ КРОВІ
С ЛЕТАЛЬНІСТЮ
У БОЛЬНИХ
ПІОПНЕВМОТОРАКСОМ.

*И. А. Криворучко,
Д. Э. Лопатенко*

Резюме. Целью исследования является определение динамики цитокинового профиля у больных пиопневмотораксом (ППТ) для углубления представлений о связи между изменением уровня интерлейкинов крови и неблагоприятными результатами лечения. В работе обследовано сто девять больных ППТ и выведена формула, с помощью которой можно предсказать летальный исход лечения на основании динамики уровня интерлейкинов 6 (ИЛ-6), 8 (ИЛ-8), 10 (ИЛ-10) крови на первые и седьмые сутки лечения.

Ключевые слова: пиопневмоторакс, интерлейкин, летальность, дискриминантное уравнение.

ANALYSIS OF
RELATIONSHIP
BETWEEN CHANGES
IN INTERLEUKIN BLOOD
WITH MORTALITY
IN PATIENTS
PNEUMOEMPYEMA

*I. A. Krivoruchko, D. E.
Lopatenko*

Summary. The aim of the study is to determine the dynamics of the cytokine profile in patients with pneumoempyema for deepening representations of the relationship between the changes in blood level of interleukin and mortality. In the work were examined one hundred and nine patients with pneumoempyema and we made the formula by which we can predict lethal outcome based on the dynamics of interleukins 6 (IL-6), 8 (IL-8), 10 (IL-10) in the blood at first and seventh day of treatment.

Key words: pneumoempyema, interleukins, mortality, discriminant equation.