

УДК 616.74 – 002.3 – 078.33

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ КРОВИ ДЛЯ
ДИАГНОСТИКИ ЛОКАЛЬНОЙ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМ
ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Н.А. БАРХАТОВА*

В статье приведены результаты исследования 2250 больных с различными формами инфекции мягких тканей. У 100 случайно выбранных пациентов дополнительно исследовали концентрацию ФНО α и ИЛ-1РА методом иммуноферментного анализа с моноклональными антителами. Было выявлено, что клинические проявления синдрома системного воспалительного ответа сопровождаются достоверным увеличением концентрации ФНО α и ИЛ-1РА от 1,5 до 7 раз от нормы. Наличие дисбаланса показателей со значительным превалированием ФНО α при нормальной или сниженной концентрации ИЛ-1РА сопровождается сохранением синдрома системной воспалительной реакции более 72 часов после адекватной операции, что является признаком сепсиса. Сопоставимое по уровню увеличение обоих показателей характерно для синдрома системного воспалительного ответа, продолжительностью не более 48-72 часов. А при локальных формах инфекции мягких тканей уровень цитокинов остаётся в пределах нормы. Эти данные определяют диагностическую и прогностическую ценность исследования данных маркеров в клинике.

Ключевые слова: синдром системного воспалительного ответа, сепсис, цитокины.

В настоящее время всё большее число исследователей и врачей различных специальностей считают оправданным и необходимым внедрение в клиническую практику новой классификации септических состояний, принятой на Международной Консультативной конференции в Чикаго в 1991 году [1,2,5,6]. Однако использование предложенных критериев сепсиса и выделение синдрома системной воспалительной реакции требует пересмотра ранее устоявшихся в отечественной гнойной хирургии постулатов патофизиологии, клиники и диагностики сепсиса [1,2,5,6]. Ранее используемый диагноз токсико-резорбтивной лихорадки на фоне гнойной инфекции теперь требуют уточнения и разграничения с современным понятием сепсиса [3]. В последние годы при гнойно-некротических заболеваниях мягких тканей клиника синдрома системного воспалительного ответа по различным данным определяется в 62,5-77,6%, при этом доля тяжёлого сепсиса порой составляет от 2% до 18% [2,5]. Несмотря на современные достижения клинической медицины при тяжёлом сепсисе и септическом шоке показатель летальности остаётся на высоком уровне, составляя от 12% до 60%, и не имеет тенденции к снижению [1,3,4,6].

Именно эти обстоятельства определяют необходимость всестороннего изучения генерализованных форм инфекции мягких тканей, поиск современных достоверных маркеров сепсиса, используемых для диагностики и мониторинга эффективности терапии, а также оправдывают разработку новых подходов и методов лечения и профилактики данной патологии.

Цель исследования – определение частоты встречаемости локальной и генерализованных форм гнойно-некротической инфекции мягких тканей и определение диагностической ценности исследования уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов крови при данной патологии.

Материалы и методы исследования. Проанализированы результаты лечения 2250 больных с различными гнойно-некротическими инфекциями мягких тканей, получивших стационарное лечение в период с 1998 по 2010 год в МУЗ ГКБ№1 г. Челябинска. Диагностику септических состояний у данных больных проводили согласно классификации, принятой в Чикаго в 1991 году [7]. В ходе исследования все больные были разделены на две группы. Основную группу составили 1238 человек (55,1%) с генерализованными формами инфекции, у которых регистрировали синдром системной воспалительной реакции различной степени тяжести (ССВР $_{2-4}$) в течение 5,7 $\pm$ 0,12 суток. В группу сравнения составили 1012 пациентов (44,9%) с локальной формой инфекции, при которой отмечали не более одного симптома системной воспалительной реакции (СВР $_{0-1}$).

Для подтверждения диагноза больным обеих групп проводили комплексное клинико-лабораторное обследование. У 100 пациентов из обеих групп дополнительно была исследована динамика концентрации фактора некроза опухоли (ФНО α) и рецепторного антагониста интерлейкина – 1 (ИЛ-1РА). Исследования

проводили методом иммуноферментного анализа с моноклональными антителами. При статистическом анализе данных использовали критерий Крускала-Уоллиса и χ^2 , при этом критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Первоначальное исследование уровня цитокинов производили до выполнения оперативного вмешательства или в первые 10-12 часов после адекватного оперативного вмешательства (табл. 1).

Таблица 1

Исходная концентрация ФНО α и ИЛ-1РА крови при локальной и генерализованной формах инфекции мягких тканей (М $\pm$ м)

Форма инфекции	Тяжесть СВР	Число больных в подгруппе	Средняя концентрация цитокинов (нг/мл)	
			ФНО α	ИЛ-1РА
Локальная форма (n=25)	СВР $_0$	10	0,2 $\pm$ 0,03* ⁰¹	321,22 $\pm$ 45,1*
	СВР $_1$	15	1,4 $\pm$ 0,15*	412,16 $\pm$ 61,5*
Генерализованная форма (n=75)	ССВР $_2$	26	3,5 $\pm$ 0,25* ⁰⁰	1292,3 $\pm$ 37,3* ⁰⁰
	ССВР $_3$	27	8,6 $\pm$ 0,68*	2009,9 $\pm$ 60,6*
	ССВР $_4$	22	16,7 $\pm$ 0,72*	1419,9 $\pm$ 46,5*

Примечание: * – достоверное отличие показателей в зависимости от тяжести системной воспалительной реакции (СВР $_0$ – ССВР $_4$), p<0,05;

⁰ – достоверное отличие показателей между подгруппами (СВР $_{0-1}$) с локальной формой инфекции, p<0,05; ⁰⁰ – достоверное отличие показателей между подгруппами (ССВР $_{2,3,4}$) с генерализованными формами инфекции, p<0,05 (критерий Крускала-Уоллиса).

Полученные данные указывают на наличие прямой зависимости между исходным уровнем цитокинов и степенью тяжести синдрома системной воспалительной реакции. При генерализованных формах инфекции уровень ФНО α увеличивался при *синдроме лёгкой степени* (ССВР $_2$) в 1,5 раза, при *синдроме средней степени* (ССВР $_3$) в 3,5 раза и при *тяжёлой степени* (ССВР $_4$) в 6,7 раз больше нормы (p<0,01). При локальных формах инфекции (СВР $_{0-1}$) концентрация ФНО α оставалась в пределах нормы. Увеличение уровня ИЛ-1РА также было связано с наличием системного воспалительного ответа, но максимальное повышение показателя в 2 раза от нормы мы наблюдали при *синдроме системной воспалительной реакции средней степени* (ССВР $_3$), а при *лёгкой* (ССВР $_2$) и *тяжёлой степени* (ССВР $_4$) системного ответа уровень ИЛ-1РА увеличивался соответственно на 30-40% (p<0,01).

Определяя взаимосвязь между исходным уровнем цитокинов и особенностями клинических проявлений инфекции, следует учесть тот факт, что данные регуляторные цитокины являются функциональными антагонистами. ФНО α – провоспалительный цитокин, а ИЛ-1РА – противовоспалительный. ФНО α выделяют макрофаги и моноциты, их доля среди клеточного состава периферической крови незначительна, при этом истинным биологическим действием обладает не свободная, а связанная с клетками-мишенями фракция ФНО α [5]. В тоже время ИЛ-1РА вырабатывается циркулирующими в крови активированными нейтрофилами. Доля нейтрофилов среди клеток крови значительна, а действие данного цитокина предполагает свободную его циркуляцию в системном кровотоке. Несмотря на противовоспалительный эффект рецепторного антагониста ИЛ-1, его максимальное увеличение мы наблюдали в острой фазе воспаления, вероятно, за счёт активации компенсаторной противовоспалительной реакции.

Анализируя эти данные можно предположить, что увеличение концентрации провоспалительных цитокинов приводит к развитию аутоагрессии в отношении собственных тканей и органов, и определяет развитие синдрома системного воспалительного ответа, септического шока и ранней полиорганной недостаточности. В тоже время чрезмерная активность противовоспалительной системы может привести к гипорегической ответной воспалительной реакции, которая проявится вялым течением раневого процесса, что может стать причиной стойкой бактериемии (септицемии).

Ещё в 1994 году R. Bone высказал гипотезу о наличии при бактериальной агрессии ответной активации компенсаторной противовоспалительной реакции, уравнивающей биологическое действие первой [6]. На наш взгляд наиболее важное клиническое и прогностическое значение имеет уровень рецепторного антагониста ИЛ-1. Его повышенная или нормальная концентрация при любых отклонениях от нормы провоспалительных цитокинов снижает риск развития системной воспалительной реак-

* ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ, Челябинск, ул. ВОРОВСКОГО 64

ции, а при манифестации системного воспалительного ответа увеличивает вероятность быстрого купирования общей клинической симптоматики. В тоже время относительно низкий уровень ИЛ-1РА на фоне провоспалительной цитокинемии увеличивает риск генерализации инфекции с развитием вторичных очагов и септического шока, ввиду несостоятельности ответных противовоспалительных механизмов.

Следует отметить, что у больных в зависимости от формы инфекции и продолжительности сохранения синдрома системного воспалительного ответа отмечали различные сроки нормализации этих показателей. В ходе исследований была выявлена достоверная разница концентрации этих показателей у пациентов с продолжительностью сохранения синдрома системного воспалительного ответа менее и более 72 часов от начала адекватного комплексного лечения (табл. 2).

Таблица 2

Динамика уровня ФНО и ИЛ-1РА у больных с локальными и генерализованными формами инфекции (M±m)

Группа	1-2 сут.	3-4 сут.	5-9 сут.	10-14 сут.	15-20 сут.
ФНО (0-2,5 пг/мл)					
Сравнения (n=25)	0,72±0,04	0,5±0,06	0,2±0,02	0	-
Основная (n=75)	7,8±0,7*	6,2±0,5*	4,1±0,4*	2,3±0,2*	1,3±0,7
СКСВР ₂₋₄ <72ч (n=27)	2,7±0,08 ⁰	2,1±0,06 ⁰	1,3±0,08 ⁰	0,4±0,08 ⁰	0
СКСВР ₂₋₄ >72ч (n=48)	10,6±0,6	9,7±0,3	6,2±0,3	3,4±0,1	1,3±0,1
ИЛ-1РА (50-1000 пг/мл)					
Сравнения (n=25)	386±51	343±32	287±24	275±25	258±21
Основная (n=75)	1432±43*	1437±37*	1032±45*	784,6±30*	537±12*
СКСВР ₂₋₄ <72ч (n=27)	1706±40 ⁰	1645±34 ⁰	1325±30 ⁰	976±23 ⁰	520±16
СКСВР ₂₋₄ >72ч (n=48)	1280±23	1211±19	894±18	503±11	576±12

Примечание: * – достоверное отличие показателей между группами с локальной и генерализованной инфекцией, p<0,01; ⁰ – достоверное отличие показателей между подгруппами с различной продолжительностью системного воспалительного ответа (СКСВР₂₋₄<72 ч или >72 ч), p<0,05 (критерий Манна-Уитни).

При локальной форме инфекции (СВР₀₋₁) уровень цитокинов оставался в пределах нормы, ФНО не превышал 1 пг/мл и ИЛ-1РА был ниже 650 пг/мл. При кратковременном синдроме системного воспалительного ответа (<72ч), который мы назвали синдромом компенсированной системной воспалительной реакции (СКСВР₂₋₄<72ч), исходно ФНО не превышал 3 пг/мл, а ИЛ-1РА был выше 1500 пг/мл в первые 5 суток лечения. В последующем в этой подгруппе ФНО с 3 суток соответствовал норме, а ИЛ-1РА достигал нормы лишь к 10-14 суткам. При продолжительном сохранении синдрома системного воспалительного ответа (СКСВР₂₋₄>72 ч), которое мы расценивали как проявление сепсиса, уровень ФНО был выше 6 пг/мл в течение первых 10 суток лечения, а ИЛ-1РА не превышал 1400 пг/мл первые 3 суток стационарного лечения или сохранял нормальный уровень. В последующем нормализация ФНО происходила к 15-20 суткам, а ИЛ-1РА соответствовал норме у всех больных данной подгруппы уже со 2-3 суток.

Максимальные отклонения всех исследуемых маркеров и цитокинов были отмечены в первые 3 суток от момента госпитализации и имели характерную разницу, а также взаимосвязь с продолжительностью сохранения синдрома системного воспалительного ответа. Так увеличение концентрации ИЛ-1РА более 1500 пг/мл при уровне ФНО не более 3 пг/мл чаще всего сопровождалось синдромом компенсированного системного воспалительного ответа (СКСВР<72ч), возможно за счёт наличия выраженной компенсаторной реакции противовоспалительной системы. В тоже время при уровне ИЛ-1РА ниже 1500 пг/мл с концентрацией ФНО более 6 пг/мл, как правило, отмечали синдром системного воспалительного ответа, сохраняющийся более 72 часов от начала адекватного лечения, счёто соответствовало клинике сепсиса. Сроки нормализации ФНО совпадают с динамикой клинической картины. В тоже время продолжительное сохранение высокой концентрации ИЛ-1РА сопровождается синдромом компенсированного системного ответа (СКСВР<72 ч), а его нормализация в первые 2-3 суток более характерна для сепсиса.

Заключение. Среди больных с гнойно-некротическими заболеваниями мягких тканей в 13% случаев имел место синдром компенсированной системной воспалительной реакции (СКСВР₂₋₄<72ч), у 42% больных отмечали клинику сепсиса (СКСВР₂₋₄>72 ч),

а у 45% пациентов была локальная форма инфекции (СВР₀₋₁). Проведённые исследования подтверждают тот факт, что клинические проявления синдрома системного воспалительного ответа сопровождаются увеличением концентрации ФНОα и рецепторного антагониста ИЛ-1 от 1,5 до 7 раз. Причём тяжесть системного воспалительного ответа и клиническая форма инфекции зависит не столько от степени увеличения показателей, сколько от соотношения уровня данных показателей. Наличие дисбаланса показателей со значительным превалированием провоспалительного цитокина ФНОα при нормальной или сниженной концентрации противовоспалительного ИЛ-1РА сопровождается клиникой сепсиса. При этом для синдрома компенсированного системного воспалительного ответа (СКСВР₂₋₄<72ч) характерна быстрая нормализация уровня ФНОα при длительном сохранении повышенной концентрации противовоспалительного ИЛ-1РА. При локальных формах инфекции уровень цитокинов остаётся в пределах нормы весь период лечения.

Литература

1. Ерохин, И.А. Инфекция в хирургии. Старая проблема на кануне нового тысячелетия. Ч.1 / А.И. Ерохин //Вестник хирургии. 1998. – Т.157. – №1. – С. 85–91.
2. Исаков, Ю.Ф. Сепсис у детей / Ю.Ф. Исаков, Н.В. Белобородова. – М.: Мокеев, 2001. – 368 с.
3. Костюченко, А.Л. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса / Костюченко А.Л., Бельских А.Н., Тулупов А.Н. – СПб.: Фолиант, 2000. – 448 с.
4. Кузин, М.И. Раны и раневая инфекция / Кузин М.И., Костюченко Б.М. – М.: Медицина, 1990. – 447 с.
5. Сепсис. Клинико-патфизиологические аспекты интенсивной терапии / Мороз В.В. [и др.] – Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. – 291 с.
6. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция, лечение / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 2-е изд. доп. и перер. М.: ООО „Медицинское информационное агентство“, 2010, 352 с.
7. Bone, R. G. Let's agree on terminology: definition of sepsis / R.G. Bone // Crit. Care Med. 1991. V.19. N 7. P. 973-976.

STUDYING THE CYTOKINES LEVEL OF BLOOD FOR THE DIAGNOSING LOCAL AND GENERAL FORMS OF SOFT TISSUE INFECTION

N.A. BARKHATOVA

Chelyabinsk State Medical Academy

In article presents the results of studying 2250 patients with different forms of soft tissue infection. In addition the concentration of the TNF-α and IL-1RA by means of IFA method with monoclonal antibodies at 100 casually chosen patients was investigated. It was revealed, that clinical displays of systemic inflammatory response are accompanied by authentic increase in TNF-α and IL-1RA concentration from 1,5 up to 7 times in comparison with the norm. The presence of parameter disbalance with significant prevalence of TNF-α at normal or lowered concentration of IL-1RA is accompanied by preservation of the systemic inflammatory response syndrome more than 72 hours after adequate operation which is an attribute of a sepsis. The comparable increase according to the level of both parameters is characteristic for systemic inflammatory response syndrome, duration no more than 48-72 hours. At local form of soft tissue infection the level cytokines remains within the normal limits. These data define diagnostic and prognosis value of studying these markers in clinical conditions.

Key words: systemic inflammatory response, sepsis, cytokines.

УДК 616.681-006.6

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ЯИЧНИКОВ В ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 10 ЛЕТ

Г.М.ЧИБИСОВА, В.Г.ВОЛКОВ*

Проведена оценка заболеваемости, смертности, летальности и пятилетней выживаемости раком яичников в Тульской

* Тульский государственный университет. Кафедра «Акушерства и гинекологии», 300028, г. Тула, ул. Болдина, 128