

В.А. Лазанович, Г.А. Смирнов, В.Н. Ищенко

ИЗУЧЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ IFN γ /IL-10 У БОЛЬНЫХ С СЕПСИСОМ И СИНДРОМОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ*Владивостокский филиал НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Владивосток)
Приморская Краевая клиническая больница № 1 (Владивосток)*

В работе исследованы иммунные нарушения у хирургических больных с сепсисом и синдромом полиорганной недостаточности (СПОН). Показано, что развитие иммунодефицитных состояний после оперативных вмешательств у хирургических больных связано с развитием синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), нарушением иммунорегуляторных процессов на уровне дифференцировки Th1 и Th2-хелперов. Исследовано соотношение IFN γ /IL-10 на разных этапах течения сепсиса и СПОН. Определена взаимосвязь этого показателя с различной степенью органной дисфункции (оценка по шкале SOFA), в зависимости от терапии.

Ключевые слова: цитокины, полиорганная недостаточность

STUDY OF CORRELATION OF SERUM CYTOKINE IFN γ /IL-10 LEVEL IN PATIENTS WITH SEPSIS AND SYNDROME OF MULTIPLE ORGAN FAILURE

V.A. Lazanovitch, G.A. Smirnov, V.N. Ishenko

*Vladivostok Branch of SC RRS SB RAMS, Vladivostok
Primorskaja Regional Clinical Hospital N 1, Vladivostok*

Immune disturbances in surgical patients with sepsis and syndrome of multiple organ failure were researched. It was shown, that immunodeficiency state after surgical interventions is connected with development of system inflammatory reaction syndrome, disturbance of immune regulatory processes on the level of differentiation of Th1- and Th2-helpers. The ratio IFN γ /IL-10 was researched on the different levels of sepsis course and syndrome of multiple organ failure. The interrelation of this parameter and different degree of organ dysfunction was defined (evaluation was made upon SOFA scale) depending on kind of therapy.

Key words: cytokines, multiple organ failure

Сепсис является сложной проблемой современной медицины, встречается в 30 % случаев у больных реанимационного профиля. Прогрессируя, данная патология приводит к развитию синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), летальность при котором колеблется в пределах 30 – 100 % [2, 8, 18].

За последнее время произошли значительные успехи в понимании патофизиологии и лечении больных с данной патологией. В начале 90-х годов была разработана и внедрена в клиническую практику концепция клинических критериев сепсиса и полиорганной недостаточности. В основе этой концепции лежит понятие синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) (systemic inflammatory reactions syndrome – SIRS). Успехи в области иммунологии привели к внедрению новых подходов в диагностике и лечении SIRS, сепсиса и СПОН. Были разработаны и опробованы несколько направлений в лечении данных состояний, так или иначе связанных с цитокинами. Первое – применение моноклональных антител к цитокинам и их рецепторам с целью антимедиаторного, нейтрализующего действия [12, 25]. Второе – элиминация циркулирующих медиаторов посредством гемофильтрации [4, 10, 14, 15]. Третье – применение иммуностимулирующих препаратов цитокинового ряда с целью повышения функциональной активности иммунокомпетентных клеток и воздействие на SIRS

[5, 6, 17]. Но не одно из вышеперечисленных направлений не имело однозначной положительной оценки [24]. В последние годы обсуждалась проблема прокальцитонина как специфического маркера инфекционного процесса. Согласно последним исследованиям, по сравнению с С-реактивным белком, прокальцитонин не является более специфическим маркером инфекции [22].

Существуют противоречивые мнения об эффективности назначения активированного рекомбинантного протеина С, действующего на воспалительный ответ. Согласно новым рекомендациям Британского Национального института качества медицинской помощи (National Institute for Clinical Excellence, NICE) дротрекогин альфа (активированный протеин С, АПС) должен назначаться пациентам с тяжелым сепсисом только под наблюдением специалистов, имеющих опыт в лечении соответствующей нозологии [16, 21]. Клинические исследования показали снижение летальности на 6 % у пациентов с тяжелым сепсисом. Более эффективные лекарственные препараты в настоящее время не существуют [19, 21].

Обзор литературных источников по данной проблеме позволяет говорить о стабильном увеличении распространенности сепсиса и СПОН. Так в США за последние 20 лет, распространенность сепсиса увеличилась на 300 %, а затраты на лече-

ние в отделении реанимации и интенсивной терапии составляют 40 % [13].

В этой связи продолжает быть актуальной проблема иммунологического мониторинга, в том числе уровня цитокинов, оценки глубины иммунологических нарушений на разных этапах системной воспалительной реакции, поиск иммуномодулирующих препаратов для лечения больных сепсисом и СПОН.

Основные причины иммунодефицитных состояний после оперативных вмешательств у хирургических больных связаны с развитием синдрома системной воспалительной реакции – ССВР, нарушением иммунорегуляторных процессов на уровне дифференцировки Th1 и Th2-хелперов.

Целью исследования являлось изучение соотношения IFN γ /И-10 на разных этапах течения сепсиса и СПОН. Взаимосвязь этого показателя с различной степенью органной дисфункции (оценка по шкале SOFA), в зависимости от терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе краевого Центра анестезиологии и реаниматологии Приморской краевой клинической больницы № 1 г. Владивостока, нами было обследовано 130 хирургических больных в отделении интенсивной терапии, с признаками системной воспалительной реакции, наличием очага инфекции (выявленного клинически и подтвержденного микробиологически) и синдромом полиорганной недостаточности (табл. 1). У всех пациентов диагноз устанавливался в соответствии с клиническими критериями синдрома системной воспалительной реакции и сепсиса, сформулированном на Согласительной конференции Американской коллегии пульмонологов и специалистов интенсивной терапии (ACCP/SCCM Consensus Conference committee, 1992) [9]. Тяжесть септического состояния оценивалась по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessments).

Пациенты были разделены на две группы. Больные первой группы (n = 86 человек) получали традиционное лечение: санацию очага инфекции, рациональную антимикробную химиотерапию, респираторную, инотропную поддержку, инфузионную терапию, возмещение каллорических потребностей и

белка, замещение функции органов и систем. Больные второй группы (n = 44), помимо традиционной терапии, получали дополнительно к традиционной, иммуноориентированную: рекомбинантным интерлейкином-2 (ИЛ-2) ронколейкином® («Биотех»), в дозе 1 мл ед. в/в, с интервалом 48 часов от 3 до 5 инъекций. Клинические эффекты ронколейкина® при сепсисе связаны с его способностью стимулировать противоинфекционный иммунитет. Доказано, что ИЛ-2 препятствует развитию преждевременного апоптоза лимфоцитов и нейтрофилов, предотвращает развитие функциональной анергии Т-клеток, усиливает продукцию антител активированными В-лимфоцитами, нормализует нарушенный баланс про- и противовоспалительных цитокинов. Опосредованно через стимуляцию продукции IFN γ NK-клетками и Т-хелперами 1 типа, восстанавливает функциональную активность моноцитарно/макрофагального ряда и цитотоксическую активность Т-лимфоцитов и NK-клеток [7].

Анализируя степень тяжести течения сепсиса у больных, мы использовали интегральную систему оценки степени органной недостаточности – SOFA – как клинически значимую и более простую для использования [1]. Эти данные и летальность отражены в таблице 2.

По степени органной недостаточности, разделены на две группы: сумма (по шкале SOFA) составила до 6 и более баллов. Как в I, так и во II группе большинством оказались больные СПОН, степень тяжести органной дисфункции которых составляла до 6 баллов.

Уровень сывороточного IFN γ и И-10 определялись на 1 – 2 и 15 сутки течения болезни, используя тест-системы (тест-системы фирмы Genzyme Diagnostics, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате бактериологического обследования было выявлено преобладание грамотрицательной флоры над грамположительной в обеих группах. Так, в I группе, у 47 % пациентов была выявлена грамотрицательная, у 40 % – грамположи-

Таблица 1

Выявленные локальные очаги у больных с сепсисом

Диагноз	I группа, %	II группа, %
Перитониты различной этиологии	48	43
Абсцессы различной локализации	8	10
Тяжелые пневмонии	8	8
Панкреатиты	7	13
Менингоэнцефалиты	6	6
Остеомиелиты	5	3
Метрозэндометриты	4	6
Медиастениты	2	2
Прочие	12	9

Таблица 2

Тяжесть органной дисфункции (оценка по шкале SOFA) больных с сепсисом в 1–2 сутки после поступления в КЦАР и летальность в течение 21 суток

Тяжесть состояния (оценка состояния по шкале SOFA, баллы)	I группа (n = 86)		II группа (n = 44)	
	Число больных	Летальность	Число больных	Летальность
< 6 баллов	60 (70 %)	17 (22 %)	33 (75 %)	4 (11 %)
> 6 баллов	26 (30 %)	9 (60 %)	11 (25 %)	6 (52 %)

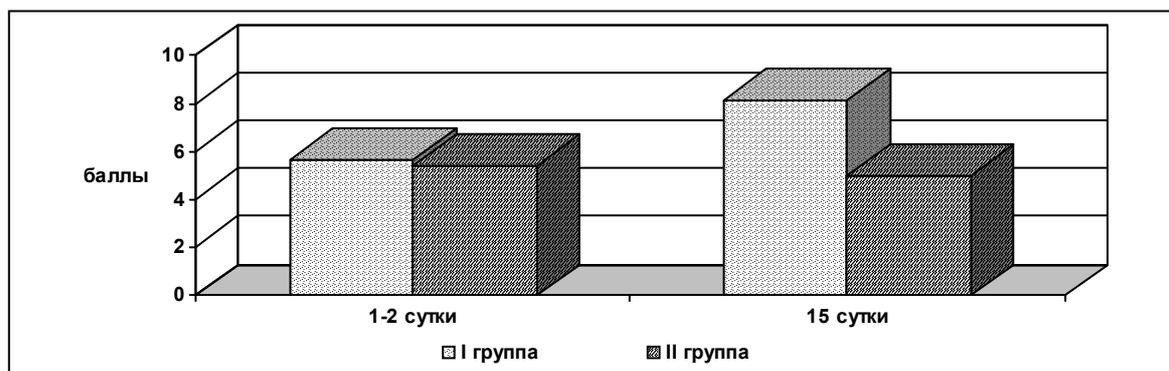


Рис. 1. Тяжесть органной дисфункции у больных с сепсисом I и II групп.

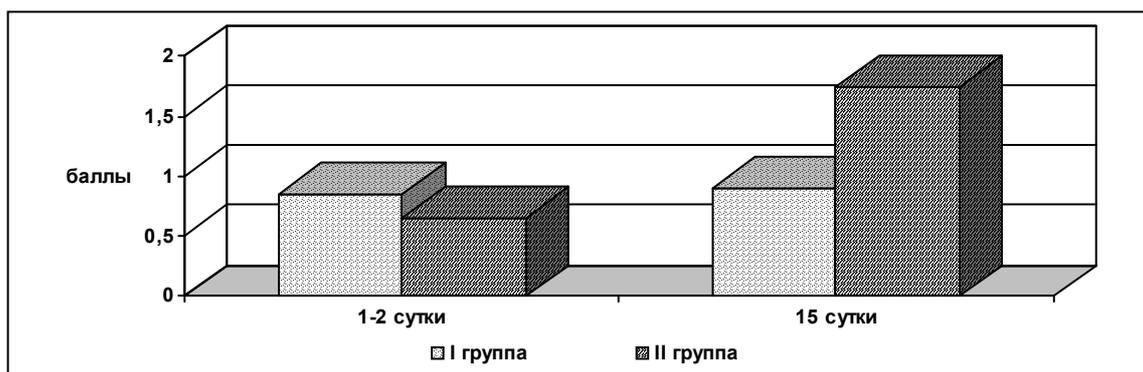


Рис. 2. Соотношение INF/IL-10.

тельная, а в 13 % случаев — смешанная флора. Во II группе соответственно: 54 % Гр(+), 35 % Гр(–), в 11 % — смешанная флора.

Данное обстоятельство важно, так как, по мнению многих исследователей [11, 20, 23], именно эндотоксин Гр(–) бактерий, взаимодействуя с макрофагами, приводит к запуску цитокинового каскада со всеми его опасными последствиями, провоцируя развитие сепсиса и полиорганной недостаточности.

Нами установлен высокий уровень исследуемых медиаторов воспаления на начальных этапах болезни в обеих группах. Уровень ИЛ-10, в группе получавших традиционную терапию составил $50,0 \pm 4,0$ pg/ml ($p < 0,05$), и $60,5 \pm 7,6$ pg/ml ($p < 0,05$) (ронколейкин), IFNγ $46,6 \pm 6,6$ pg/ml ($p < 0,05$) и $49,5 \pm 5,5$ pg/ml ($p < 0,05$) соответственно. Соотношение IFNγ/ИЛ-10 = 0,92 и IFNγ/ИЛ-10 = 0,81, тяжесть органной дисфункции составила 6,3 и 6,0 баллов соответственно (по шкале SOFA). На 15 сутки сывороточный уровень

ИЛ-10: $50,64 \pm 2,4$ pg/ml ($p < 0,05$) и $52,64 \pm 4,3$ pg/ml ($p < 0,05$) (II группа), а IFNγ $44,4 \pm 2,0$ и $80,7 \pm 8,2$ pg/ml ($p < 0,05$) соответственно, IFNγ/ИЛ-10 = 1,03 в I группе, IFNγ/ИЛ-10 = 1,81.

Выявлена прямая связь между повышением соотношения IFNγ/ИЛ-10 и снижением степени органной дисфункции у больных с сепсисом, а также положительное влияние на этот показатель ронколейкина — 8,6 балла (I группа) и 3,6 балла (II группа + ронколейкин) (рис. 1, 2).

Полученные нами данные изучения динамики соотношения IFNγ/ИЛ-10 в группах, имеют важное значение, оно является маркером течения ССВР при сепсисе и СПОН, отражает перспективу исхода заболевания [3].

Мы считаем, что развитие патологического состояния после оперативных вмешательств у хирургических больных, особенно при сепсисе и СПОН, связаны с нарушением иммунорегуля-

торных процессов на уровне дифференцировки Т-лимфоцитов, приводящих к нарушению баланса Th1/Th2 и анергии иммунитета. Известно, что соотношение IFN γ /IL-10 отражает баланс Th-1/Th2 и имеет большое прогностическое значение. При адекватной терапии оно возрастает, тем самым способствуя преодолению иммунологической толерантности. Использование ронколейкина при сепсисе и СПОН, позволяет, на наш взгляд, позитивно влиять на одно из ключевых звеньев иммунопатогенеза при данной патологии, что в конечном итоге, отражается на течении системной воспалительной реакции у больных с сепсисом, степени выраженности органной дисфункции, летальности и длительности пребывания в интенсивной терапии (табл. 2).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд Е.Б. Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции / Е.Б. Гельфанд, В.А. Гологорский, Б.Р. Гельфанд // *Анестезиология и реаниматология*. — 2000. — № 3. — С. 29–33.
2. Гологорский В.А. Печеночно-почечный синдром как компонент полиорганной недостаточности у больных с инфекционно-токсическим шоком / В.А. Гологорский, Б.Р. Гельфанд, В.Е. Багдатов // *Анестезиология и реаниматология*. — 1985. — № 4. — С. 3–7.
3. Дисбаланс цитокинов как фактор патогенеза гнойно-септических заболеваний и иммунокорректирующие эффекты лейкинферона / В.П. Кузнецов, Е.В. Маркелова, В.А. Лазанович и др. // *Медицинская иммунология*. — 2002. — Т. 4, № 4. — С. 11–20.
4. Кинетика фактора некроза опухоли при заместительной почечной терапии у пациентов с сепсисом и с полиорганной недостаточностью / В.С. Тимохов, И.И. Яковлева, Е.А. Калашникова, В.Н. Семенов // *Тер. архив*. — 1997. — № 11. — С. 38–39.
5. Лейкинферон в лечении септических больных с синдромом полиорганной недостаточности / В.П. Кузнецов, Е.В. Маркелова, Г.А. Смирнов, В.А. Лазанович и др. // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2002. — Т. 47, № 5. — С. 3–7.
6. Пальцев А.В. Цитокины в лечении генерализованной инфекции / А.В. Пальцев, А.В. Овечкин, Н.Ф. Захарова // *Анестезиология и реаниматология*. — 2000. — № 2. — С. 27–30.
7. Попович А.М. Интерлейкин-2: опыт клинического применения в России / А.М. Попович. — Санкт-Петербург: Биотех, 2005. — 56 с.
8. Цибуляк Г.Н. Полиорганная недостаточность при шокогенных травмах и острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости / Г.Н. Цибуляк, И.М. Самохвалов // *Республ. сб. научн. тр.* — СПб., 1992. — С. 8–13.
9. American College of Chest Physicians / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra et al. // *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: Society of Critical Care Medicine Consensus Conference*. — Chest., 1992. — Vol. 101. — P. 1644–1665.
10. Bellomo R. Tumor necrosis factor clearances during continuous veno-venous hemodiafiltration / R. Bellomo, P. Tipping, N. Boyce // *ASAIO Trans.* — 1991. — Vol. 37. — P. 322–323.
11. Bone R.C. The pathogenesis of sepsis / R.C. Bone // *Ann. Int. Med.* — 1991. — Vol. 11. — P. 457–469.
12. Bahrami S. Protective effects of monoclonal antibody (mAb) to tumor necrosis factor (TNF) in experimental endotoxic shock / S. Bahrami // *Mechanisms and Therapeutic Approaches: Program and Abstracts of the Second International Congress on the Immune Consequences of Trauma, Shock, and Sepsis*, March 6–9. — Munich, 1991.
13. Bushrod F. CLI / F. Bushrod. — 2004. — N 4. — P. 4–9.
14. Cole L., R. Bellomo, D. Journois, P. Davenport // *Intensive Care Med.* — 2001. — Vol. 27. — P. 978–986.
15. Continues arteriovenous hemofiltration in shock: a new strategy to lower eicosanoids / K.H. Staubach, H.G. Rau, G. Hohlbach et al. // *Artif. Organs*. — 1987. — Vol. 11. — P. 336.
16. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis / D.C. Angus et al. // *Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 31, N 1. — P. 1–11.
17. Immunomodulatory therapies in sepsis / W.J. Kox, T. Volk, S.N. Kox, H.D. Volk // *Intensive Care Med.* — 2000. — Vol. 26, N 1. — P. 124–128.
18. Kluge M. Sepsis — Current Perspectives in Pathophysiology and Therapy / M. Kluge, M. Kaul // *Eds. K. Reinhart et al.* — Berlin: Heidelberg, 1994. — P. 349–356.
19. Lilly's Xigris approved in the ES // *SCRIP*. — 2002. — P. 2778–2826.
20. Lipopolysaccharides activation of human endothelial and epithelial cells is mediated by lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD 14 / J. Pugin, C.C. Schriirer-Maly, D. Leturcg, A. Moriarty // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1993. — Vol. 90. — P. 2744–2748.
21. Mayor S. NICE issues guidance on sepsis / S. Mayor // *BMJ*. — 2004. — Vol. 329, N 2. — P. 7469–7758.
22. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study / Y-L. Chan, C-P. Tseng, P-K. Tsay, S-S. Chang et al. // *Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 8, N 1. — P. 12–20.
23. Romulo R.L. Efficacy of anti endotoxin monoclonal antibody E5 alone or in combination with cihrofloxacin in neutropenic rats with Pseudomonas sepsis / R.L. Romulo, J.E. Palardy, S.M. Opal // *J. Infect. Dis.* — 1993. — Vol. 167. — P. 126–130.
24. Sieberth H.G. Is continuous hemofiltration superior to intermittent dialysis and hemofiltration treatment? / H.G. Sieberth, H. Kierdorff // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1989. — Vol. 260. — P. 181–192.
25. Survival of primates in LD100 septic shock following therapy with antibody to tumor necrosis factor (TNF alfa) / L.B. Hinshaw, P. Tekamp-Olsen, A.C. Chang et al. // *Circulatory Shock*. — 1990. — Vol. 30. — P. 279–292.