

МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ ОСТРЫХ АБДОМИНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Акимова В.Н., Луцив Н.З., Цимбала О.П.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина (7910, Львов-10, ул. Пекарская, 69), e-mail: viorika_76@mail.ru

Проведен анализ особенностей цитокиновой регуляции и уровня прокальцитонина (ПКТ) при острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости. Целью работы была характеристика острого воспаления (ОВ) с позиции типового патологического процесса, выявление общих и дифференциальных признаков острого воспаления при различных нозологических формах острой абдоминальной патологии. Уровни TNF- α , IL-6, -8, -1 β , ПКТ определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом у больных с острым флегмонозным аппендицитом (ОФА, n=40), острым гангренозным аппендицитом (ОГА, n=17), острым мезаденитом (ОМ, n=27), острым калькулезным холециститом (ОКХ, n=30). В результате проведенных исследований установлено, что для ОФА характерны более высокие уровни IL-6 и IL-1 β и более низкий уровень IL-8 и TNF- α по сравнению с ОГА. Как в случае ОФА, так и в случае ОГА уровень ПКТ значительно повышен и указывает на возможность развития септического процесса. При обеих деструктивных формах ОВ уровни провоспалительных цитокинов указывают на развитие системного воспалительного процесса. При ОМ и ОКХ без осложнений не наблюдали значительного повышения концентрации цитокинов, что свидетельствует о локальном несистемном характере воспаления. Уровни ПКТ находились в диапазоне до 1 нг/мл, что также говорит о низкой вероятности развития сепсиса. Степень увеличения концентрации ПКТ в крови зависит от сложности осложнений и присоединения бактериальной инфекции, что мы наблюдали у больных с осложненным ОКХ. Изучения особенностей цитокиновой регуляции ОВ дает возможность прогнозировать развитие системного воспаления, а ПКТ может служить прогностическим маркером развития септического воспаления.

Ключевые слова: острое воспаление, интерлейкины, прокальцитонин, острая абдоминальная патология, острый аппендицит, мезаденит, холецистит.

THE MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN ACUTE ABDOMINAL DISEASES

Akimova V.M., Lutsiv N.Z., Tsybala O.P.

The Lviv national medical university named by Danylo Galitski, Lviv, Ukraine (7910, Lviv – 10, Pekarska str, 69), e-mail: viorika_76@mail.ru

The analysis of cytokine regulation peculiarities and procalcitonin (PCT) concentration in acute inflammatory diseases of the abdominal cavity was held. The aim of the work was to characterize the acute inflammation model with the position of the typical pathological process. It was examined the serum levels of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-6, -8, -1 β) and PCT by ELISA in patients with acute appendicitis abscess (AAA, n = 40), acute gangrenous appendicitis (AGA, n = 17), acute mesenteric lymphadenitis (AML, n = 27), acute calculous cholecystitis (ACC, n = 30). It was established that acute abscess inflammation is characterized by significantly higher levels of IL-6 and IL-1 β , and lower levels of IL-8 and TNF- α compared to phlegmonous inflammation. As in cases of AAA and AGA significantly elevated PCT level and indicates the possibility of the development of sepsis. In AML and ACC without complications did not observe a significant increase in the concentration of cytokines, indicating that the local non-systemic inflammation occurs. The PCT levels were in the range up to 1 ng / ml, which also indicates a low probability of sepsis developing. Degree of increase in concentration of serum PCT depends collapsible complications and additional bacterial infection that we observed in patients with complicated ACC. The study of cytokine regulation features of the inflammatory process enables to predict the development of systemic inflammation, and PCT can used as a predictor of septic inflammation.

Keywords: acute inflammation, interleukins, procalcitonin, acute abdominal pathology, acute appendicitis, mesenteric lymphadenitis, cholecystitis.

Введение

В структуре заболеваемости острая абдоминальная патология (ОАП) занимает лидирующее место. К острым абдоминальным заболеваниям относятся большая часть

острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости, развитие которых связано с микробными патогенами. Поскольку возбудителем абдоминальных хирургических инфекций и сепсиса является условно патогенная микрофлора, то такой процесс возможен при развитии дисфункций в иммунной системе [1]. Несмотря на использование новых принципов и методов лечения, многие годы сепсис и тяжелые инфекции остаются одной из актуальных проблем медицины в силу неуклонной тенденции к росту числа больных и высокой летальности. На современном этапе развития медицины разработаны критерии сепсиса и представлены данные об их высокой чувствительности [2]. Однако одной из основных проблем интенсивной терапии является диагностика сепсиса на раннем этапе. Такие показатели как лейкоцитоз, одышка, тахикардия, повышение температуры тела, предложенные как критерии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), встречаются не только при сепсисе, но и при неинфекционной патологии (системные васкулиты, коллагенозы, ранние стадии панкреонекроза и ожоговой болезни, тяжелые травматические повреждения, обширные операции и др.). Поэтому все еще актуальным остается поиск новых методов лабораторной диагностики системного воспаления, более надежных маркеров для распознавания развития системного воспалительного ответа.

В последние годы многие исследователи указывают на высокую диагностическую значимость определения в крови уровня прокальцитонина (ПКТ) как одного из новейших биомаркеров ССВО при бактериальной инфекции [9, 10].

В современной литературе имеются многочисленные данные о непосредственном участии иммунной системы в развитии острого воспаления и абдоминальной инфекции. Универсальными иммунорегуляторами являются цитокины, обеспечивающие оптимальное функционирование иммунной системы, регулицию интенсивности воспаления в рамках так называемой «цитокиновой сети». Первоначально цитокины регулируют развитие местных защитных реакций и реализуют механизмы естественной противомикробной резистентности [4]. Появление цитокинов и других медиаторов воспаления в крови (системное действие цитокинов) обеспечивает на уровне организма связь между различными органами и системами в организации и регуляции единого защитного механизма и восстановления гомеостаза [6]. Цитокины также берут участие в реализации механизмов системной реактивности и формируют системный воспалительный ответ (СВО), который имеет свои клинико-лабораторные особенности и является предиктором синдрома системного воспалительного ответа, развития полиорганной дисфункции, абдоминального сепсиса [2, 5, 7]. Концентрация отдельных провоспалительных цитокинов, в норме не превышая 5–20 пг/мл, при развитии СВО увеличивается в 5–10 раз и более.

Кроме того, следует отметить, что исследования цитокинового в развитии СВО в основном экспериментального характера, в то же время практически полностью отсутствуют клинические наблюдения и прямые доказательства взаимосвязи между выраженностью иммунных нарушений и изменениями цитокинового баланса у больных с ОАП. В связи с вышеизложенным представляется важным поиск новых дополнительных ранних маркеров развития ССВО и сепсиса.

Цель исследования: выявление взаимосвязей между основными маркерами системного воспалительного ответа: уровнем ПКТ и ведущими провоспалительными цитокинами, с целью улучшения ранней диагностики ССВО и сепсиса у больных с ОАП.

Материал и методы исследования. В исследовании брали участие, включены 30 здоровых доноров крови и 146 больных с ОАП. Кровь на обследование забирали при поступлении пациента с явлениями «острого живота». Среди обследованных больных у 40 пациентов имелась ОАП в виде острого флегмонозного аппендицита (ОФА); у 17 больных – острый гангренозный аппендицит (ОГА); у 27 больных – острый неспецифический мезаденит; у 30 больных – острый калькулезный холецистит (ОКХ). Кроме того, для исследования уровня ПКТ в сыворотке крови были сформированы группы больных с ОКХ с разной степени осложнениями. В первую группу вошли больные с ОКХ без осложнений (12 человек), вторая группа – больные с ОКХ осложненным холедохолитиазом (ОКХ-ХЛ, 11 человек); третья группа – больные ОКХ осложненным холангитом (ОКХ-ХГ, 5 человек); четвертая группа – больные ОКХ с явлениями местного перитонита (ОКХ-МП, 5 человек). Кроме того, было обследовано. Концентрацию цитокинов (фактор некроза опухоли α TNF- α , IL-6, IL-8) и прокальцитонина в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментных тест-систем (“Diaclone” Франция и «Вектор БЕСТ, Россия» соответственно). Математическую обработку полученных результатов проводили методами описательной и непараметрической статистики с использованием программы "STATISTICA 6.0".

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты изучения уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ОАП представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели цитокинового профиля сыворотки крови больных с острой абдоминальной патологией, $M \pm m$

Группы	IL-1 β , пг/мл	IL-6, пг/мл	IL-8, пг/мл	TNF- α , пг/мл
Контрольная	4,86 \pm 0,90	5,87 \pm 0,49	2,0 \pm 0,20	4,97 \pm 0,18

группа, (n=30)				
ОФА, (n=40)	106,01 ± 9,5**	52,12 ± 3,03**	58,55 ± 4,8**	19,62 ± 1,0**
ОГА, (n=16)	11,66 ± 1,8*#	23,21 ± 1,63*#	49,78 ± 1,3**	39,49 ± 1,90**#
ОКХ, (n=30)	26,25 ± 0,82**	11,72 ± 1,27*	30,68 ± 0,86**	7,72 ± 0,83*
Острый мезаденит, (n=27)	15,24 ± 0,67**	4,32 ± 0,13*	5,38 ± 0,8*	5,6 ± 0,16

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$);
 ** – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$);
 # – достоверность различий по сравнению с острым флегмонозным аппендицитом ($p < 0,001$).

В результате наших исследований установлено выраженное достоверное увеличение уровня IL-1 β в сыворотке крови во всех группах обследованных по сравнению с контролем. Так, в группе больных с ОФА – в 20 раз выше ($p < 0,001$), в группе с ОГА – в 2 раза выше, в группе с ОКХ концентрация IL-1 β достоверно ($p < 0,001$) в 5,4 раза больше, в группе с острым мезаденитом – в 3 раза больше ($p < 0,001$), в группе по сравнению с контрольной группой. Как показали наши исследования, повышение уровня IL-1 β зависит от тяжести воспалительного процесса, причем при ОГА он ниже в 9 раз уровня при ОФА. Наиболее высокий уровень IL-1 β выявлен при ОФА. Аналогичная тенденция наблюдается и с концентрацией IL-6. Для концентрации TNF- α характерна другая картина изменений. В зависимости от тяжести патологического процесса, при ОГА более выражено достоверное возрастание концентрации TNF- α (в 7,9 раз) по сравнению с контрольной группой. При ОФА концентрация TNF- α достоверно ($p < 0,05$) в 3,9 раз превышает уровень контроля. Концентрация IL-8 во всех группах больных ОАП также была выше контрольного показателя. Наиболее высокий уровень IL-8 выявлен при ОФА и ОГА (в 29 раз и 24,9 раза соответственно выше контроля). Поскольку этот интерлейкин за своей иммунобиологической функцией является хемоаттрактантом для нейтрофильных гранулоцитов, то его значительное повышение при этих формах острого воспаления указывает на значительную роль активации неспецифического иммунитета в процессах саногенеза при гангренозной и флегмонозной форме воспаления. Уровни сывороточных IL-1 β и IL-6 (интерлейкины острой фазы воспаления) были значительно достоверно выше при ОФА сравнительно с ОГА. Также сравнительный анализ результатов показал, что TNF- α определяется в наивысших концентрациях при деструктивных формах воспаления: при ОГА концентрация TNF- α была достоверно ($p < 0,001$) выше в 7,9 раз по сравнению с контрольной группой и в 2 раза выше ($p < 0,05$) по сравнению с ОФА.

Острый мезаденит характеризовался умеренным возрастанием концентрации провоспалительных цитокинов, которые определялись в диапазоне 5–20 пг/мл, что свидетельствует об местной регуляции воспаления и отсутствии признаков СВО. При ОКХ наиболее выраженными были изменения в концентрациях ИЛ-1 β (в 5,4 раза выше контрольного значения ($p<0,001$)) и ИЛ-8 (в 15,34 раза выше контрольного значения ($p<0,001$)).

Таким образом, выявлены достоверные различия в цитокиновой регуляции течения острого воспаления при ОГА и ОФА, остром мезадените и ОКХ.

Результаты исследования концентрации прокальцитонина в сыворотке крови при ОАП представлены в таблице 2.

Таблица 2

Концентрация прокальцитонина в сыворотке крови больных с острой абдоминальной патологией, $M\pm m$

Группы	Уровень прокальцитонина, нг/мл
Контрольная группа, (n=30)	0,005 \pm 0,0001
ОКХ, (n=12)	0,027 \pm 0,001*
ОКХ-ХЛ, (n=11)	2,53 \pm 0,07*
ОКХ-ХГ, (n=5)	8,08 \pm 0,66*
ОКХ-МП, (n=5)	20,73 \pm 0,6*
Острый мезаденит, (n=27)	0,84 \pm 0,67*
ОФА, (n=40)	1,22 \pm 0,9*
ОГА, (n=40)	8,22 \pm 0,85*#

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$).

– достоверность различий по сравнению с острым флегмонозным аппендицитом ($p<0,05$).

Наши исследования показали, что концентрация ПКТ сыворотки крови здоровых людей составляет менее 0,1 нг/мл. У пациентов первой группы с ОКХ без осложнений уровень ПКТ был достоверно в 3 раза выше сравнительно с контрольной группой, но оставался в допустимых границах нормы. Таким образом, воспаление при ОКХ без осложнений не имеет признаков развития сепсиса. Такое умеренное повышение уровня ПКТ можно согласовать с умеренным повышением уровней провоспалительных цитокинов, поскольку они являются индукторами синтеза клетками ПКТ [9].

У больных с ОКХ осложненным холедохолитиазом уровень ПКТ достоверно ($p<0,001$) в 93 раза выше от уровня в группе с ОКХ без осложнений. Считается, что

концентрация ПКТ менее 0,5–2,0 нг/мл является так званой «серой зоной», которая указывает на возможность развития сепсиса с небольшой возможностью прогрессирования в септический шок [10]. В третьей группе больных с ОКХ осложненным острым холангитом концентрация ПКТ была достоверно ($p < 0,001$) в 300 раз выше от концентрации ПКТ у больных с ОКХ без осложнений. ПКТ выше 2 нг/мл может свидетельствовать о СВО с бактериальным компонентом, а выше 10 нг/мл – на генерализованную инфекцию. У больных с ОКХ с явлениями местного перитонита уровень ПКТ был достоверно ($p < 0,001$) в 767 раз выше, чем у больных первой группы. Такой показатель ПКТ указывает на развитие септического процесса и является неблагоприятным прогностическим критерием. Поскольку основным и наиболее сильным стимулятором синтеза ПКТ являются бактериальные эндотоксины, опосредованно можно говорить о генерализации бактериального воспаления.

В группе больных с флегмонозным аппендицитом уровень ПКТ находился в пределах $1,22 \pm 9,5$ нг/мл, что достоверно ($p < 0,001$) в 244 раза выше уровня у здоровых, и свидетельствовал о местном воспалительном процессе, локальной бактериальной инфекции без системных проявлений. В группе с острым неспецифическим мезаденитом уровень ПКТ был достоверно ($p < 0,001$) выше в 168 раз уровня нормы и ниже 1 нг/мл, что характерно для СВО без присоединения бактериального инфекционного процесса [9, 10]. Таким образом, в результате проведенных исследований уровня ПКТ у больных с ОАП установлена взаимосвязь повышения уровня ПКТ с развитием СВО и выраженными гнойно-воспалительными осложнениями.

Выводы

1. Установлены достоверные различия в цитокиновой регуляции течения острого воспаления в зависимости от степени деструктивных изменений.
2. Прокальцитонин является чувствительным предиктором развития гнойно-септических процессов. Степень увеличения концентрации прокальцитонина в сыворотке крови зависит от сложности осложнений и присоединения бактериальной инфекции.
3. Изучение особенностей цитокиновой регуляции воспалительного процесса дает возможность прогнозировать развитие системного воспаления, а прокальцитонин может служить прогностическим маркером развития септического воспаления.

Список литературы

1. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М., 2006. – 168 с.

2. Авдеева М.Г. Патогенетические механизмы синдрома системного воспалительного ответа (обзор литературы) / М.Г. Авдеева, М.Т. Шубич // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 6. – С. 3-10.
3. Гаджиев Дж. Сравнительная оценка некоторых цитокинов в сыворотке крови и желчи у больных острым калькулезным холециститом / Дж.Н. Гаджиев, Э.Г. Тагиев, Н.Дж. Гаджиев // Хирургия Украины. – 2013. – № 1. – С. 62-65.
4. Гусев Е.Ю Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса. / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев, Л.Н. Юрченко // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т.6, № 4. – С. 9-21.
5. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В.Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т.2. – № 3. – С. 20-35.
6. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т.3. – № 2. – С. 16-21.
7. Содержание в плазме цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6) и их клиренс при постоянной гемофильтрации у больных с сепсисом и полиорганной недостаточностью / В.С. Тимохов, И.И. Яковлева, Е.А. Калашникова [и др.] / Анестезия и реаниматология. – 1997. – № 3. – С. 59-62.
8. American College of Chest Physician – Society of Critical Care Medicine Conference. Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. – 1992. – Vol. 20. – P. 864-875.
9. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe, and septic shock / F.M. Brunkhorst, K. Wegscheider [et.al] // Intensive Care Med. – 2000. – Vol. 26. – P. 148-152.
10. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection / M. Assicot, D. Gendrel [et al] // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 515-518.

Рецензенты:

Луцик Б.Д., д.м.н., профессор, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов.

Лаповец Л.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, г. Львов.