

© Н. Дж. Гаджиев, 2013
УДК 616.381-002-031.81-037

Н. Дж. Гаджиев

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В РАЗЛИЧНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ ПРИ РАСПРОСТРАНЁННОМ ПЕРИТОНИТЕ

Азербайджанский медицинский университет (ректор — акад. НАМ А. Т. Амирасланов), г. Баку

Ключевые слова: *распространенный перитонит, интерлейкин-6, перитонеальный экссудат*

Введение. В последние годы наблюдается повышенный интерес исследователей к системе цитокинов при различных патологиях, в том числе при распространенном перитоните (РП).

Известно, что в развитии воспалительного процесса принимают участие различные медиаторы воспаления, в том числе и цитокины [1, 3, 8]. Все последовательные этапы развития воспаления и адекватного ответа на повреждающий агент на местном уровне регулируются цитокинами [5, 6, 12]. Цитокины играют центральную регуляторную роль в инициации и развитии воспалительных реакций организма, путем обеспечения взаимодействия между клетками, активно участвующими в развитии местной и общей реакции на воспаление, усиливая или угнетая их функции [16]. Известно, что при воспалительных процессах брюшной полости бактериальные патогены, как триггеры клеток иммунной системы, приводят к запуску сложного цитокинового каскада с последующим развитием реакций острой фазы воспаления. На этом же этапе происходит синтез различных медиаторов воспаления, в том числе цитокинов, которым значительная роль придается в патогенезе перитонита [3].

При массивной микробной контаминации на фоне истощения локальных и системных защитно-компенсаторных механизмов организма возникает неконтролируемый синтез цитокинов, преобладает системный эффект провоспалительных цитокинов, и они превращаются в фактор агрессии. В связи с этим регулирующие системы не умеют поддерживать гемостаз, реакция организма на воспаление становится системной, и

возникает синдром системного ответа на воспаление [2, 4, 7, 11].

В ранее проведенных исследованиях подтверждена значительная роль гиперсекреции провоспалительных цитокинов в брюшной полости в патогенезе перитонитов [10]. Поскольку цитокины являются локальными медиаторами, у больных с перитонитом плазменные уровни их могут быть не адекватны локальному статусу [10, 13]. В литературе имеется сообщение о значении интерлейкина-6 перитонеального экссудата для прогноза течения и исхода распространенного перитонита [9, 14, 15, 17]. В связи с этим сравнительное исследование уровня цитокинов в сыворотке крови, естественной жидкости — в моче, а также в патологическом экссудате брюшной полости является, на наш взгляд, более важным и целесообразным как для оценки эффективности проводимого лечения, так и для прогноза заболевания.

Следует отметить, что работы, посвященные динамике содержания провоспалительного интерлейкина-6 в крови, перитонеальном экссудате и моче, а также их прогностической ценности при РП, в литературе практически нет.

Цель исследования — определить диагностическую значимость уровня интерлейкина-6 в различных биологических средах для оценки прогноза течения и исхода распространенного перитонита.

Материал и методы. Проведены исследования сыворотки крови, перитонеального экссудата и мочи, взятые у 60 больных с РП. Из них у 17 больных была I степень тяжести РП по Мангеймскому перитонеальному индексу (МПИ), у 23 — II степень и у 20 — III степень.

Уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) в сыворотке крови, перитонеальном экссудате и моче определяли методом ИФА,

Сведения об авторах:

Гаджиев Новруз Джаббар оглы (e-mail: novruz.gadjiyev@rambler.ru), Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, ул. Бакиханова, 23

для которого использовали наборы реагентов ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Экссудаты из брюшной полости забирали в стерильную пробирку до операции (сразу после лапаротомии) и в послеоперационном периоде из дренажных трубок. Концентрацию ИЛ-6 во всех 3 биологических средах исследовали до операции (во время операции во взятом экссудате), на 5-е и 7-е сутки после операции. Контрольную группу составили 15 практически здоровых людей, у которых концентрация ИЛ-6 в крови и моче принимали за норму.

Полученные результаты обработаны с помощью вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и критерия U по Манну—Уитни—Уилкинсону. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты проведенных исследований в целом представлены в *табл. 1*.

Как следует из представленных данных, при поступлении больных наиболее высокое содержание ИЛ-6 в сыворотке крови обнаружено при I степени тяжести по МПИ — на 48,7%. В раннем послеоперационном периоде происходило заметное повышение его содержания, и к 7-м послеоперационным суткам содержание ИЛ-6 в сыворотке крови было в 2,6 раза больше, чем исходное ($p_0 < 0,001$).

У больных с МПИ-I в перитонеальном экссудате, взятом во время операции, ИЛ-6 составил ($79,2 \pm 3,7$) пг/мл. В 1-е послеоперационные сутки происходило статистически недостоверное некоторое увеличение его содержания, однако к 5-м суткам отмечено снижение уровня ИЛ-6 в перитонеальном экссудате (диализате) — на 25,9% ($p_0 < 0,001$) по сравнению с первичным показателем.

При поступлении больных в стационар с МПИ-I уровень ИЛ-6 в моче был ($29,5 \pm 1,6$) мг/мл, т. е. в 8,6 раза больше ($p < 0,001$) нормы. В 1-е сутки после операции содержание ИЛ-6 в моче составило ($21,9 \pm 1,3$) пг/мл, а затем несколько возрастало к 5-м суткам, но в целом его уровень сохранялся на более высоких цифрах по сравнению с нормой.

При МПИ-II установлено, что дооперационный уровень ИЛ-6 в сыворотке крови на 27,5% превышал контрольный показатель. В послеоперационном периоде наиболее высокое содержание ИЛ-6 обнаружено в 1-е сутки, которое превышало контрольный показатель в 4,6 раза ($p < 0,001$), но затем, начиная с 3-х суток, происходит его некоторое снижение с дальнейшей тенденцией

Таблица 1

Сравнительная оценка показателей интерлейкина-6 в сыворотке крови, перитонеальном экссудате и моче, М \pm m (min–max)

Биологическая среда	Тяжесть перитонита по МПИ	Сроки исследования (сутки)					Норма
		До операции	1-е	3-и	5-е	7-е	
Сыворотка крови	МПИ-I	7,6 \pm 1,1 2,1–18,3	9,4 \pm 1,3 3,27–21,1 [*]	12,3 \pm 1,3 6,16–23,5 ^{***, ^}	15,2 \pm 1,6 7,2–27,2 ^{***, ^^^}	19,6 \pm 1,6 8,9–12,7 ^{***, ^^^}	5,1 \pm 0,9 1,6–14,7
	МПИ-II	6,5 \pm 1,0 2,1–19,3	23,6 \pm 2,2 6,3–41,2 ^{***, ^^^}	17,5 \pm 1,8 5,9–30,1 ^{***, ^^^}	21,1 \pm 2,0 7,2–35,5 ^{***, ^^^}	26,2 \pm 2,2 10,7–42,3 ^{***, ^^^}	
	МПИ-III	4,5 \pm 0,7 1,1–11,6	12,5 \pm 1,7 6,5–28,3 ^{***, ^^^}	18,8 \pm 2,6 6,1–36,3 ^{***, ^^^}	20,9 \pm 2,7 7,2–42,2 ^{***, ^^^}	20,3 \pm 2,4 8,6–31,7 ^{***, ^^^}	
Перитонеальный экссудат	МПИ-I	79,2 \pm 3,7 53,6–112	82,8 \pm 4,3 62,2–135	60,2 \pm 3,9 32–96,8 ^{^^}	58,7 \pm 3,6 21,6–76,3 ^{^^^}	–	–
	МПИ-II	106,3 \pm 5,3 74,7–175,1	116,0 \pm 5,8 82–193,6	74,4 \pm 3,3 54,7–112,7 ^{^^^}	63,6 \pm 4,4 33,6–99,6 ^{^^^}	56,6 \pm 3,2 26,7–71,4 ^{^^^}	
	МПИ-III	135,4 \pm 6,8 91,6–191,8	154,7 \pm 6,9 116,3–213,4 [^]	98,2 \pm 6,2 52,6–114,8 ^{^^^}	81,0 \pm 5,9 46,8–138 ^{^^^}	72,3 \pm 6,6 35,3–118,4 ^{^^^}	
Моча	МПИ-I	29,5 \pm 1,6 17,1–38,4 ^{***}	21,9 \pm 1,3 13,7–31,5 ^{***, ^^^}	25,7 \pm 1,3 15,4–34,5 ^{***}	27,3 \pm 1,4 18,3–41,1 ^{***}	–	3,4 \pm 0,6 0–8
	МПИ-II	42,1 \pm 2,2 26,6–61,8 ^{***}	21,3 \pm 0,9 16,3–34,1 ^{***, ^^^}	30,0 \pm 1,6 18,7–46,3 ^{***, ^^^}	32,0 \pm 1,6 19,3–48,5 ^{***, ^^^}	34,1 \pm 1,9 19,7–54,6 ^{***, ^}	
	МПИ-III	52,1 \pm 3,8 30,4–86,1	34,1 \pm 2,6 18,7–52,1 ^{***, ^^^}	38,0 \pm 3,1 19,5–58,3 ^{***, ^}	40,2 \pm 3,1 26,1–65,6 ^{***, ^}	42,4 \pm 3,6 28,8–71,5 ^{***}	

Примечание. Здесь и в табл. 2: статистически значимая разница: по сравнению с нормой: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; по сравнению с исходным: ^ $p_0 < 0,05$; ^^ $p_0 < 0,01$; ^^ ^ $p_0 < 0,001$.

к повышению. Так, на 7-е сутки после операции наблюдалось — в 5,2 раза ($p < 0,001$) повышение его концентрации в сыворотке крови.

Как видно из представленной табл. 1, у больных с МПИ-II наиболее высокое содержание ИЛ-6 в перитонеальном экссудате обнаружено в 1-е сутки — $(116,0 \pm 5,8)$ пг/мл, в последующие дни в динамике происходило снижение данного показателя. У этих же больных до операции уровень ИЛ-6 в моче превосходил норму — в 12,3 раза ($p < 0,001$). Его содержание в моче в 1-е сутки составило $(21,3 \pm 0,9)$ пг/мл, т. е. — на 49,4% было меньше исходного ($p_0 < 0,001$). Затем содержание ИЛ-6 в моче несколько возрастало и к 7-м суткам достигало $(34,1 \pm 1,9)$ пг/мл, т. е. было в 9,9 раза больше нормы ($p < 0,001$).

При поступлении в стационар у больных с МПИ-III содержание ИЛ-6 в сыворотке крови было на 11,9% меньше нормального показателя. Однако, начиная с раннего послеоперационного периода, отмечено увеличение его концентрации в динамике и на 7-е сутки он почти в 4 раза превышал контрольный показатель ($p < 0,001$). У этих же больных содержание ИЛ-6 в перитонеальном экссудате при первом заборе было $(135,4 \pm 6,8)$ пг/мл. Затем в 1-е сутки несколько повышалось с дальнейшим снижением в динамике. Так, на 7-е сутки после операции снижение уровня ИЛ-6 составляло 46,6% ($p_0 < 0,001$) по отношению к исходному показателю.

Вместе с тем, при поступлении у больных с МПИ-III отмечено самое высокое содержание

ИЛ-6 в моче — $(52,1 \pm 3,8)$ пг/мл по сравнению с другими степенями тяжести распространённого перитонита по МПИ. В 1-е сутки после операции его содержание в моче на 34,6% уменьшалось ($p_0 < 0,001$). Затем в динамике несколько возрастало и к 7-м суткам было в 12,3 раза больше нормы ($p < 0,001$).

При изучении параллельных образцов сыворотки крови, мочи и перитонеального экссудата (диализата) в динамике нами было обнаружено различие в содержании ИЛ-6 в данных биологических средах в течение всего срока наблюдения: уровень данного цитокина в перитонеальном экссудате (диализате) и моче значительно был больше, чем в сыворотке крови. С другой стороны — уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 в изученных биологических средах зависел от тяжести распространённого перитонита по МПИ.

В ходе дальнейшего исследования нами проведен сравнительный анализ уровня ИЛ-6 в динамике у больных при МПИ-II и МПИ-III в зависимости от исхода заболевания. Среднее значение ИЛ-6 в различных биологических средах в группах выздоровевших и умерших больных при МПИ-II приведено в табл. 2.

Как видно из табл. 2, среднее значение ИЛ-6 в перитонеальном экссудате у умерших больных достоверно выше, а в сыворотке крови и моче достоверно меньше, чем у выздоровевших.

Так, если у умерших больных среднее значение ИЛ-6 в перитонеальном экссудате, взятом во время

Таблица 2

Содержание интерлейкина-6 в различных биологических средах в зависимости от исхода при МПИ-II, $M \pm m$ (min–max)

Исход заболевания	Биологическая среда	Сроки исследования (сутки)				
		До операции	1-е	3-и	5-е	7-е
Выздоровление (n=18)	Сыворотка	$7,6 \pm 1,1$	$27,2 \pm 2,1$	$19,9 \pm 1,8$	$23,3 \pm 1,9$	$27,9 \pm 2,0$
		3,3–19,3	15,8–41,2***, ^^^	7,8–30,1***, ^^^	10,6–35,5	12,4–42,3***, ^^^
	Экссудат	$96,2 \pm 3,7$	$105,8 \pm 4,5$	$69,7 \pm 2,2$	$58,2 \pm 3,7$	$55,0 \pm 3,3$
		74,7–123,4	82–132,2	54,7–86,9^^^	33,6–83,5^^^	26,7–70,5^^^
	Моча	$45,9 \pm 2,1$	$22,5 \pm 0,9$	$31,6 \pm 1,5$	$33,8 \pm 1,4$	$35,7 \pm 1,7$
		33,9–61,8***	18,8–34,1***, ^^^	24,5–46,3***, ^^^	25,5–48,5***, ^^^	22,2–54,6***, ^^^
Летальный исход	Сыворотка	n=5	n=5	n=3	n=3	n=2
		$2,8 \pm 0,2$	$10,5 \pm 1,4$	$6,6 \pm 0,4$	$8,3 \pm 0,6$	$10,8 \pm 0,1$
	2,1–3,1	6,3–14,2**; ^^^	5,9–7,2^	7,2–9,2^	10,7–10,9^; ^	
	Экссудат	n=5	n=5	n=3	n=3	n=2
		$142,8 \pm 9,0$	$152,3 \pm 10,8$	$102,7 \pm 5,2$	$96,1 \pm 1,7$	$71,0 \pm 0,4$
	125,5–175,1	132,5–193,6	95,3–112,7^	94,4–99,6^	70,6–71,4^	
Моча	n=5	n=5	n=3	n=3	n=2	
	$28,7 \pm 0,9$	$17,0 \pm 0,2$	$20,7 \pm 1,9$	$21,3 \pm 2,0$	$20,0 \pm 0,3$	
26,6–31,1***	16,3–17,3***; ^^^	18,7–24,4**; ^	19,3–25,2**; ^	19,7–20,3**; ^		

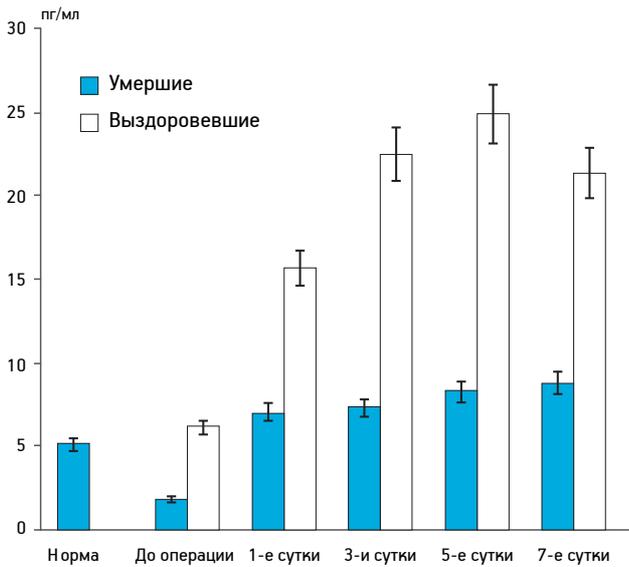


Рис. 1. Динамика изменения концентрации интерлейкина-6 в сыворотке крови при МПИ-III в зависимости от исхода

операции, в среднем составило $(142,8 \pm 9,0)$ пг/мл, то у выздоровевших было $(96,2 \pm 3,7)$ пг/мл. Дооперационный уровень ИЛ-6 в сыворотке крови при летальном исходе был на 46,2% меньше, а у выздоровевших — на 47,8% больше показателя у здоровых людей.

Уровень ИЛ-6 в моче у умерших пациентов при МПИ-II до операции в 8,4 раза ($p < 0,001$) был больше по сравнению с нормальным значением. Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови обоих пациентов с 1-х суток после операции в динамике уменьшилась, но сравнительно больше у выздоровевших больных. Среднее значение ИЛ-6

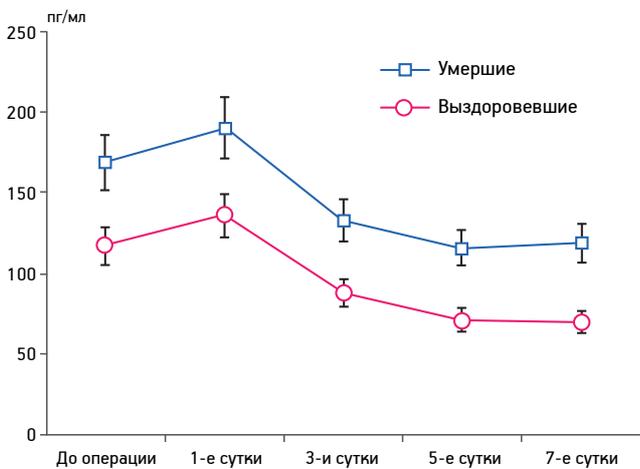
в сыворотке у умерших больных в течение всего срока наблюдения было низким.

В течение всего послеоперационного периода отмечался стабильно высокий уровень ИЛ-6 в моче у выздоровевших больных. У умерших больных на протяжении всего послеоперационного срока наблюдения содержание ИЛ-6 в перитонеальном экссудате оставалось высоким. На этом фоне концентрация его в сыворотке крови и моче была ниже, чем у выздоровевших пациентов.

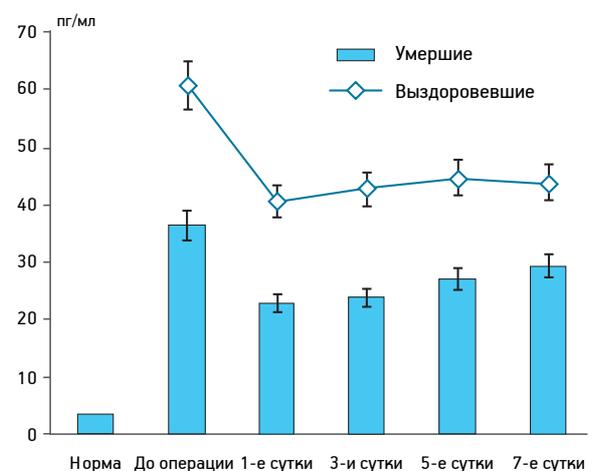
Динамика концентрации ИЛ-6 в биологических жидкостях у больных в зависимости от исхода заболевания при МПИ-III представлена на рис. 1 и 2.

Таким образом, на основании проведенных исследований, можно утверждать, что сравнительное изучение концентрации ИЛ-6 в перитонеальном экссудате, крови и моче в динамике у больных с распространенным перитонитом является одним из объективных критериев оценки клинического течения. Повышение показателей перитонеального экссудата в послеоперационном периоде показывает продолжение системной воспалительной реакции. Выздоровление больных сопровождается закономерным падением уровня ИЛ-6 в перитонеальном экссудате с повышением его содержания в крови и усилением элиминации в моче.

На фоне высокого содержания ИЛ-6 в перитонеальном экссудате относительно небольшое значение этого цитокина в крови и моче у больных с летальным исходом свидетельствует о неконтролируемом синтезе и преобладании системного эффекта провоспалительных цитокинов.



а



б

Рис. 2. Динамика уровня интерлейкина-6 в перитонеальном экссудате (а) и в моче (б) у выздоровевших и умерших больных при МПИ-III

Выводы. 1. Концентрация интерлейкина-6 перитонеального экссудата коррелирует с тяжестью распространённого перитонита по МПИ.

2. Сравнительное определение уровня интерлейкина-6 в сыворотке крови, перитонеальном экссудате и моче является одним из наиболее информативных прогностических маркёров для оценки течения и исхода распространённого перитонита.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Авдеева Ж. И., Алпатов Н. А., Акользина С. Е., Медуницын Н. В. Иммуноадьювантный эффект цитокинов // Тихоокеанск. мед. журн. 2009. № 3. С. 19–22.
2. Белобородова Н. В., Бачинская Е. Н. Иммунологические аспекты послеоперационного сепсиса // Анестезиол. и реаниматол. 2000. № 1. С. 59–66.
3. Бойко В. В., Иванова Ю. В. Влияние цитокинориентированной терапии на частоту развития гнойно-септических осложнений и выживаемость больных с послеоперационным перитонитом // Хирургия Украины. 2001. № 2. С. 54–59.
4. Гаин Ю. М., Леонович С. И., Алексеев С. А. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение. Минск: Молодечно, 2001. 265 с.
5. Калинина Н. М., Сосюкин А. Е., Воложанин Д. А. и др. Травма: воспаление и иммунитет // Цитокины и воспаление. 2005. № 1. С. 23–29.
6. Кнорринг Г. Ю. Цитокиновая сеть как мишень системной энзимотерапии // Цитокины и воспаление. 2005. № 4. С. 45–49.
7. Лобанов С. Л., Ханина Ю. С., Лобанов Л. С. Биологические особенности перитонеального экссудата при остром деструктивном панкреатите // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. 2010. № 5. С. 83–85.
8. Маркенова Е. В., Костюшко А. В., Красников В. Е. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Тихоокеанск. мед. журн. 2008. № 3. С. 24–29.
9. Плоткин Л. Л., Бордуновский В. Н., Парфенова О. В. и др. Прогностическая роль интерлейкина-6 перитонеального экссудата у пациентов с распространённым перитонитом // Вестн. хир. 2009. № 5. С. 17–19.
10. Притуло Л. Ф. Механизмы эндотоксинзависимого иммунного ответа как критерии патогенетической иммунокоррекции гнойно-септических состояний у детей на этапе госпитализации // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2009. № 2. С. 42–47.
11. Фрейдлин И. С. Интерлейкин-12 — ключевой цитокин иммунорегуляции // Иммунология. 1999. № 34. С. 5–9.
12. Шаповалов К. Г., Томина Н. Е., Михайличенко М. И. и др. Содержание цитокинов в крови больных при местной холодовой травме // Мед. иммунология. 2008. № 1. С. 89–92.
13. de Bell E. E., Goris R. J. Systemic inflammation after trauma, infection and cardiopulmonary bypass: is autodestruction a necessary evil? // Multiply Organ Failure. 2000. Vol. 10, № 2. P. 71–80.
14. Gregory P. O. Relation between cytokine IL-6 levels and the occurrence of systemic complications in patients with multiple injuries and blunt abdominal trauma // Spr. Arh. Celok Ler. 2003. Vol. 131, № 3–4. P. 118–121.
15. Kuhn R., Schubert D., Toutenhahn J. et al. Effect of intraoperative application of an endotoxin inhibitor on survival time in a laparoscopic model of peritonitis in rats // World J. Surg. 2005. Vol. 29, № 6. P. 766–770.
16. Mayerle J., Simon P., Lerch M. Medical treatment of acute pancreatitis // Gastroenterol. Clin. N. Am. 2004. Vol. 33. P. 855–869.
17. Yamamoto T., Umegas S., Kitagawa T., Matsumoto H. Intraperitoneal cytokine productions and their relationship to peritoneal sepsis and systemic inflammatory markers in patients with inflammatory bowel disease // Dis. Colon Rectum. 2005. Vol. 48, № 5. P. 1005–1015.

Поступила в редакцию 08.09.2012 г.

N. J. Gadzhiev

PROGNOSTIC VALUE OF INTERLEUKIN-6 IN VARIOUS BIOLOGICAL ENVIRONMENTS IN GENERALIZED PERITONITIS

Azerbaijani Medical University

The author analyzed the results of surgical treatment of 60 patients with generalized peritonitis (GP). The level of interleukin-6 in blood, serum, urine and peritoneal exudates were followed up and the diagnostic significance of interleukin was comparatively studied. All patients were treated by conventional intensive postoperative therapy, without immune correction. The severity of GP was determined by Mannheim peritoneal index (MPI): 17 patients had MPI, 20 patients had MPI II-23 and MPI III. The study revealed that the degree of the changes of IL-6 in blood, urine and peritoneal exudates depended on the severity of patients according to MPI. An analysis of the data suggests that the comparative study of IL-6 in peritoneal exudates, blood, urine during the postoperative period in patients with GP is one of the objective criteria for the assessment of the immune system. Increasing the rates of peritoneal exudates in the postoperative period shows a continuation of the systemic inflammatory response.

Key words: *generalized peritonitis, interleukin-6, peritoneal exudates*