Провоспалительные цитокины ИЛ-6 и ФНО- α у оперированных по поводу хронического калькулезного холецистита и язвенной болезни желудка

Г. М. Пирузян, В. А. Мкртчян

Медицинский центр "Эребуни"

375087 Ереван, ул. Титоградян, 14

Ключевые слова: хронический калькулезный холецистит, язвенная болезнь желудка, цитокины, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , послеоперационные осложнения

За последние годы в патогенезе хирургических заболеваний большое значение придается цитокинам. В этом плане особого внимания заслуживают провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), α -фактор некроза опухоли (ФНО- α), которые являются маркерами развития воспалительных процессов.

ИЛ-6 является достоверным маркером микробной перитонеальной токсемии, поскольку через два часа после поступления полисахаридов в кровоток его уровень повышается в 1000 раз [1]. Сходным образом повышается и уровень ФНО- α и ИЛ-1. В развитии послеоперационных осложнений воспалительного характера роль этих цитокинов во многом сходна и заключается в следующем: индукции клеточного апоптоза; генерации активных форм кислорода, NO, ONO₂, супероксидных радикалов; обеспечении цитотоксической функции; осуществлении клеточной деградации; участии местной и системной воспалительной реакции, с чем связан синтез белков острой фазы; хемотаксисе клеток в очаг воспаления; активации макрофагов и нейтрофилов и возникновении лихорадки; угнетении кроветворения; подавлении клеточного звена иммунитета.

Данные ряда авторов свидетельствуют, что ФНО- α , выделяющийся при травмах и сепсисе, является одним из основных медиаторов реакции острой фазы тканевого повреждения и часто повышается в послеоперационном периоде, усиливая выработку других цитокинов (ИЛ-2, -6, -8) [2, 6, 9].

Главным источником ФНО- α являются активированные макрофаги. Кроме макрофагов, ФНО- α высвобождается также лимфоцитами, фибробластами, нейтрофилами, гладкомышечными клетками, мастоцитами, одипоцитами [5, 7].

Провоспалительный цитокин ИЛ-6 продуцируется различными клетками организма, включая лимфоциты, моноциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, и является единственным цитокином, который может стимулировать синтез всех острофазовых протеинов, вовлеченных в воспалительный ответ – С-реактивного белка, сывороточного амилоида А, фибриногена, 1-химотрипсина и гаптоглобина [3, 4, 8].

Для ранней идентификации воспалительного процесса часто используют иммунологические тесты, которые позволяют с высокой точностью определить начало развития послеоперационных инфекционных осложнений, в том числе и перитонита [1].

Материал и методы

Под наблюдением находились 267 больных хроническим калькулезным холециститом (ХКХ) (I группа) и 126 язвенной болезнью желудка (ЯБ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) (II группа).

У 132 больных I группы и 60 – II группы основному заболеванию сопутствовала ишемическая болезнь сердца.

Предметом нашего исследования стали цитокины ИЛ-6 и ФНО- α , которые являются представителями иммунологических маркеров воспаления (табл. 1 и 2).

Уровень цитокинов в плазме крови определяли методом ELISA на анализаторе "Stat-Fax 303 Plus" (США) с использованием коммерческих наборов. Образцы венозной крови собирали в объеме 3–5 мл в гепаринизированные вакуинированные пробирки. При этом необходимый объем составлял 1 мл.

Для постановки опыта кровь разводили 1:10 в среде RPM1 1640, переносили по 100 μ л в лунки и в каж-

дую из них добавляли по 900 μ l среды с антибиотиками (общий объем лунки 1 мл). Затем добавляли ЛПС в концентрации 10 μ l/ лунку, маркировали и помещали в инкубатор. После инкубации (20 часов, 3 и 7 дней) получали супернатант, в котором измеряли уровень цитокина.

Нормальный уровень для ФНО- α – до 20 пг/мл, для ИЛ-6 – до 30–40 пг/мл.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 приведены данные по ИЛ-6, уровень которого изучали непосредственно перед операцией, через 3 и 10 дней после оперативного вмешательства. Результаты исследований показали повышенный уровень ИЛ-6 в группах больных с ХКХ и ЯБ по сравнению с практически здоровыми лицами. Наиболее высокий уровень ИЛ-6 зарегистрирован у больных,

Таблица 1

Уровень ИЛ-6 в крови больных в динамике

Группа обследованных		Число исследований	Уровень ИЛ-6		
			до операции	после операции на 3-й день	после операции на 10-й день
I n=267	ХКХ без ИБС n=135	43	n=17 60.2 $\pm$ 5.1	n=16 78.4 $\pm$ 5.2	n=10 44.3 $\pm$ 2.2
	ХКХ с ИБС n=132	51	n=17 74.8 $\pm$ 5.3	n=21 92.6 $\pm$ 7.0	n=13 45.3 $\pm$ 3.8
II n=126	ЯБ без ИБС n=66	46	n=14 64.5 $\pm$ 4.3	n=19 76.2 $\pm$ 6.1	n=13 48.9 $\pm$ 3.4
	ЯБ с ИБС n=60	44	n=18 74.6 $\pm$ 6.3	n=15 94.6 $\pm$ 7.2	n=11 48.6 $\pm$ 3.3
Практически здоровые		20	35.1 $\pm$ 4.2		
P		P ₁₋₂ P ₃₋₄	<0.05 >0.05	<0.05 <0.01	<0.05 >0.05

P₁₋₂ – достоверность между подгруппами ХКХ

P₃₋₄ – достоверность между подгруппами ЯБ

Таблица 2

Уровень ФНО- α в крови больных в динамике

Группа обследованных		Число исследований	Уровень ФНО- α		
			до операции	после операции на 3-й день	после операции на 10-й день
I n=267	ХКХ без ИБС n=135	51	n=18 29.3 $\pm$ 1.6	n=19 34.3 $\pm$ 1.6	n=14 21.4 $\pm$ 1.2
	ХКХ с ИБС n=132	57	n=21 34.2 $\pm$ 1.5	n=23 39.6 $\pm$ 1.8	n=13 23.4 $\pm$ 1.7
II n=126	ЯБ без ИБС n=66	54	n=19 32.6 $\pm$ 2.0	n=21 39.4 $\pm$ 2.2	n=14 23.8 $\pm$ 1.4
	ЯБ с ИБС n=60	63	n=23 36.6 $\pm$ 2.2	n=24 43.4 $\pm$ 2.1	n=16 24.5 $\pm$ 1.3
Практически здоровые		20	18.6 $\pm$ 0.7		
P		P ₁₋₂ P ₃₋₄	>0.05 >0.05	>0.05 >0.05	>0.05 >0.05

P₁₋₂ – достоверность между подгруппами ХКХ

P₃₋₄ – достоверность между подгруппами ЯБ

у которых в дальнейшем развивались послеоперационные осложнения. К 10-му дню исследования выявлялось снижение уровня данного цитокина, не дошедшего, однако, до показателей практически здоровых лиц.

Сходная динамика выявлена и при изучении уровня ФНО- α (табл. 2). Здесь также повышение уровня цитокина наблюдалось в дооперационном периоде и через 3 дня после хирургического вмешательства. К 10-му дню исследования снижение уровня ФНО- α носило достоверный характер по сравнению с предшествующими показателями.

Таким образом, изучение в динамике уровня провоспалительных цитокинов позволяет своевременно диагностировать послеоперационные осложнения и судить об эффективности проведенных лечебных мероприятий.

Внедрение методов по определению содержания провоспалительных цитокинов несколько затруднено (из-за дорогостоящей аппаратуры и реактивов), однако их применение достоверно повышает эффективность дооперационного прогнозирования развития осложнений инфекционного генеза.

Поступила .19.03.03

Նախաբորբոքային ցիտոկիններ ինտերլեյկին-6-ը և ուռուցքի մեռուկացման α -գործոնը խրոնիկական քարային խոլեցիստիտի և սրամոքսի խոցային հիվանդության առիթով վիրահատված հիվանդների մոտ

Գ. Մ. Փիրուզյան, Վ. Ա. Մկրտչյան

Հետազոտվել են խրոնիկական քարային խոլեցիստիտով 267 և սրամոքսի ու տասներկուամստյա աղու խոցային հիվանդությամբ 132 հիվանդներ: Նրանցից 192-ի մոտ վիրաբուժական հիվանդությունը ընթացել է սրտի իշեմիկ հիվանդության ֆոնի վրա: Նախա- և հետովիրահատական շրջաններում հիվանդների ար-

յան շիճուկում որոշված ցիտոկիններ ինտերլեյկին-6-ի և ուռուցքի մեռուկացման α -գործոնի մակարդակը, որը գործնականորեն առողջ մարդկանց համեմատությամբ բարձր է, վիրահատությունից 10 օր անց բավականին իջնում է՝ մնալով նորմայից քիչ բարձր:

Pre-inflammation cytokines interleukin-6 and TNF- α in patients operated for chronic calculous cholecystitis and ulcerous disease

G. M. Piruzyan, V. A. Mkrtchyan

Patients with chronic calculous cholecystitis (267) and with ulcerous disease (132) underwent exercise testing. Among these patients there were 192 patients with known IHD. In the pre- and post-intervention periods in their

blood plasma cytokines interleukin-6 and TNF- α levels, which had been higher than in healthy individuals, 10 days after intervention lowered staying a bit higher than the norm.

Литература

1. Гаин Ю.М., Леонович С.И., Завида К.В. и др. Иммуный статус при перитоните и пути его патологической коррекции (руководство для врачей). Минск, 2001.
2. Пинегин Б.В., Андропова Г.М., Хашилов З.М. Все, что известно на сегодня о цитокинах. *Практ. врач*, 1996, 3, с. 13.
3. Balloy S.P., Lozanski G. *Cytokine*, 1992, 4, 5, 361.
4. Castell J. V., Gomez-Lechon M. J., David M. et al. *FEBS Lett.*, 1989, 24, 2, p.237.
5. Chensue S.W., Remick D.G., Shmyr-Forsch C. et al. *Am. J. Pathol.*, 1988, 133, 3, p. 564.
6. Jansen N.J. G., Van Overen W. et al. *Ann. Thorac. Surg.*, 1992, 54, p. 744.
7. Kapadia S., Lee J.R., Torre-Amione G. et al. *J. Clin. Invest.*, 1995, 96, 2, p.1042.
8. Kishimoto T. *Blood*, 1989, 71, 1, p. 1.
9. Markewitz A., Faist E., Lang S. *Ann. Thorac. Surg.*, 1993, 55, p. 389.