

доскопические рентгенэндобилярные вмешательства при механической желтухе, вызванной раком панкреато-билиарной зоны // *Фундам. исслед.* — 2011. — №1. — С. 68–75.

5. Луपालцов В.И., Сенников И.А., Хаджиев А.Ч. К вопросу хирургической тактики лечения больных с острым холангитом // *Анн. хир. гепатол.* — 1998. — Т. 3, №3. — С. 80–81.

6. Ступин В.А., Басарболиева Ж.В., Агапов М.А. Результаты комбинированного лечения больных с механической желтухой доброкачественного генеза // *Хирургия.* — 2012. — №7. — С. 75–79.

7. Фёдоров И.В., Сигал Е.И., Одинов В.В. Эндоскопическая хирургия / Под ред. В.С. Савельева // М.: ГЭОТАР-Медицина, 1998. — 351 с.

8. Шаповальянц С.Г., Паньков А.Г., Мыльников А.Г. и др. Возможности эндоскопического билиодуоденального протезирования в лечении опухолевых и рубцовых стриктур внепечёночных жёлчных протоков // *РЖГТК.* — 2008. — Т. 18, №6. — С. 57–66.

9. Шевченко Ю.Л., Ветшев П.С., Стойко О.М. и др. Хирургическая тактика при синдроме механической желтухи // *Вестн. нац. мед. хир. центра им. Н.И. Пирогова.* — 2009. — Т. 4, №1. — С. 10–13.

10. Шулепова А.Г., Брехов Е.И., Никифоров П.А. Эндоскопические исследования в диагностике рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки // *Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова.* — 2007. — №12. — С. 15–17.

11. Cotton P.B., Garrow D.A., Gallagher J. et al. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years // *Gastrointest. Endosc.* — 2009. — Vol. 70. — P. 80.

12. Masci E., Toti G., Mariani A. et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 417.

13. Mukai H., Fujiwara H., Fujita T. Early complications of endoscopic sphincterotomy // *Digestiv. Endoscopy.* — 2002. — Vol. 14. — P. 15–17.

14. Rey J.F., Dumas R., Canard J.M. et al. Biliary stenting // *Endoscopy.* — 2002. — Vol. 34. — P. 169–173.

УДК 616-089.819.82-036.7-06-001.41-022.1-031.81-031.84: 616.157-078: 616.94: 612.017.1

T05

## ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОЙ ЦИТОКИНЕМИИ ПРИ ЛОКАЛЬНОЙ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМАХ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Наталья Анатольевна Бархатова\*

Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск

### Реферат

**Цель.** Определение особенностей системной цитокинемии при локальной и генерализованной формах хирургической инфекции мягких тканей.

**Методы.** Проведён анализ результатов лечения 2350 больных с хирургической инфекцией мягких тканей за период с 1998 по 2012 гг. У 300 случайно выбранных больных с локальной (75 человек, группа сравнения) и генерализованной (225 человек, основная группа) формами инфекции с помощью иммуноферментного анализа определены особенности динамики уровня фактора некроза опухоли альфа и рецепторного антагониста интерлейкина-1.

**Результаты.** При генерализованной форме инфекции количество фактора некроза опухоли альфа увеличивалось при синдроме системной воспалительной реакции лёгкой степени в 1,5 раза, средней степени — в 3,5 раза, тяжёлой степени — в 6,7 раза по сравнению с нормой. Увеличение уровня рецепторного антагониста интерлейкина-1 также было связано с наличием системного воспалительного ответа, но максимальное повышение показателя в 2 раза по сравнению с нормой мы наблюдали при синдроме системной воспалительной реакции средней степени, а при лёгкой и тяжёлой степени системного ответа содержание рецепторного антагониста интерлейкина-1 увеличивалось на 30–40%. Значительное повышение содержания фактора некроза опухоли альфа при нормальной концентрации рецепторного антагониста интерлейкина-1 характерно для различных форм сепсиса. В то же время увеличение уровня рецепторного антагониста интерлейкина-1 при минимальном изменении количества фактора некроза опухоли альфа может служить диагностическим критерием синдрома компенсированной системной воспалительной реакции. При локальной форме инфекции уровень цитокинов в крови соответствовал норме. Тяжесть системного воспалительного ответа и клинический вариант течения генерализованной формы инфекции зависели не столько от степени выраженности системной цитокинемии, сколько от выраженности дисбаланса содержания исследуемых провоспалительных (фактор некроза опухоли альфа) и противовоспалительных (рецепторный антагонист интерлейкина-1) цитокинов.

**Вывод.** Исследование уровня системной цитокинемии позволяет на ранней стадии подтвердить диагноз генерализованной формы инфекции и дифференцировать компенсированный и декомпенсированный варианты синдрома системной воспалительной реакции.

**Ключевые слова:** хирургическая инфекция, сепсис, синдром системной воспалительной реакции, цитокины, фактор некроза опухоли альфа, рецепторный антагонист интерлейкина-1.

**FEATURES OF CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH LOCAL AND GENERALIZED SOFT TISSUE INFECTIONS** N.A. Barkhatova. South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. **Aim.** To determine the features of cytokine profile in patients with local and generalized soft tissue infections. **Methods.** The treatment results of 2350 patients with soft tissues infections since 1998 to 2012 were analyzed. ELISA test was used to measure tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 receptor antagonist levels in 300 randomly picked patients with local (75 patients, comparison group) and generalized (225 patients, main group) forms of soft tissue infections. **Results.** In patients with generalized infections, tumor necrosis factor alpha level was 1.5 times higher in patients with mild systemic inflammatory response, 3.5 times

higher – in patients with moderate and 6.7 times higher in patients with severe systemic inflammatory response compared to healthy controls. Interleukin-1 receptor antagonist levels were also elevated and related to the degree of inflammatory response, thus, it was the highest (2 times higher compared to controls) in patients with moderate systemic inflammatory response, while in patients with mild and severe inflammation it was only 30–40% higher. The significant increase in tumor necrosis factor alpha level associated with normal interleukin-1 receptor antagonist level is characteristic for different forms of sepsis. At the same time, increase in interleukin-1 receptor antagonist level associated with minimal changes in tumor necrosis factor alpha level can be used as a diagnostic criteria for compensated inflammatory response I patients with local infections cytokine profile was normal. The severity of systemic inflammation and clinical course of generalized infection depended not only on the absolute increase of cytokine levels, but on pro-inflammatory (tumor necrosis factor alpha) and anti-inflammatory (interleukin-1 receptor antagonist) cytokine levels misbalance. **Conclusion.** Examining the serum cytokine levels allows to confirm the diagnosis of generalized infection on early stages and to differentiate between compensated and non-ompensated systemic inflammatory response. **Keywords:** infection, sepsis, systemic inflammatory response, cytokines, tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 receptor antagonist.

В течение последних двух десятилетий в России в клиническую практику внедряется современная классификация сепсиса, которая была впервые принята на Международной согласительной конференции в Чикаго в 1991 г., а позднее признана и отечественными клиницистами на Всероссийских конференциях в 2004 и 2007 гг. [1, 2, 5, 6]. Использование современных диагностических критериев сепсиса потребовало пересмотра ранее устоявшихся в отечественной гнойной хирургии постулатов патофизиологии, клиники и диагностики сепсиса [1, 3, 5]. По данным отечественных и зарубежных исследователей, при хирургической ин-

тканей и поиска достоверных маркёров сепсиса, а также потребность в разработке рациональной тактики лечения данной патологии.

Целью настоящего исследования было определение особенностей системной цитокинемии при локальной и генерализованной формах хирургической инфекции мягких тканей.

Проведён анализ результатов лечения 2350 больных с гнойно-некротическими инфекциями мягких тканей, которые получали стационарное лечение в период с 1998 по 2012 гг. в условиях гнойного хирургического отделения городской клинической

Таблица 1

**Исходная концентрация фактора некроза опухоли альфа (ФНОα) и рецепторного антагониста интерлейкина-1 (ИЛ-1РА) в крови при локальной и генерализованной формах инфекции мягких тканей**

Форма инфекции	Тяжесть СВР	Число больных в подгруппе	Средняя концентрация цитокинов, пг/мл	
			ФНОα	ИЛ-1РА
Локальная форма (n=75)	СВР <sub>0</sub>	30	0,2±0,03*#	321,22±45,1*
	СВР <sub>1</sub>	45	1,4±0,15*	412,16±61,5*
Генерализованная форма (n=225)	СВР <sub>2</sub>	78	<b>3,5±0,25*##</b>	<b>1292,3±37,3*##</b>
	СВР <sub>3</sub>	81	<b>8,6±0,68*</b>	<b>2009,9±60,6*</b>
	СВР <sub>4</sub>	66	<b>16,7±0,72*</b>	<b>1419,9±46,5*</b>

Примечание: СВР – системная воспалительная реакция, подстрочный индекс обозначает степень тяжести СВР (0 – минимальная, 4 – максимальная); выделенные жирным шрифтом значения показателей превышают норму; \*р <0,05 – статистически значимое различие показателей между подгруппами с различной степенью тяжести СВР (СВР<sub>0-4</sub>); #р <0,05 – статистически значимое различие показателей между подгруппами с локальной формой инфекции (СВР<sub>0-1</sub>); ##р <0,05 – статистически значимое различие показателей между подгруппами (СВР<sub>2,3,4</sub>) с генерализованной формой инфекции (критерий Крускала-Уоллеса).

фекции мягких тканей сепсис выявляют в 50–77,6% случаев, при этом доля тяжёлого сепсиса 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% [1, 3, 4]. Именно эти обстоятельства определяют необходимость дальнейшего всестороннего изучения особенностей генерализованной формы инфекции мягких

больницы №1 г. Челябинска. Диагностику сепсиса у данных больных проводили согласно классификации, принятой в Чикаго в 1991 г. [6].

Для подтверждения диагноза проводили комплексное клинико-лабораторное обследование. У 300 случайно выбранных больных дополнительно исследовали динамику концентрации фактора некроза опухоли альфа (ФНОα) и рецепторного антагониста интерлейкина-1 (ИЛ-1РА) в крови.

Исследования проводили методом иммуноферментного анализа с моноклональными антителами.

Первоначальное исследование уровня цитокинов проводили до выполнения оперативного вмешательства или в первые 10–12 ч после него (табл. 1).

Основную группу составили 225 человек с генерализованной формой инфекции, у которых регистрировали синдром системной воспалительной реакции различной степени тяжести ( $СВР_{2-4}$ ) в течение  $5,7 \pm 0,12$  сут. В группу сравнения вошли 75 пациентов с локальной формой инфекции, при которой отмечали не более одного симптома системной воспалительной реакции ( $СВР_{0-1}$ ).

Статистический анализ данных проводили с использованием непараметрических методов статистики и подсчётом критериев Крускала–Уоллеса,  $\chi^2$  с поправкой Йейтса.

Полученные данные указывают на наличие прямой зависимости между исходным содержанием цитокинов и степенью тяжести синдрома системной воспалительной реакции. При генерализованной форме инфекции уровень ФНО $\alpha$  увеличивался при синдроме лёгкой степени ( $СВР_2$ ) в 1,5 раза, средней степени ( $СВР_3$ ) – в 3,5 раза, тяжёлой степени ( $СВР_4$ ) – в 6,7 раза по сравнению с нормой ( $p < 0,01$ ). При локальной форме инфекции ( $СВР_{0-1}$ ) концентрация ФНО $\alpha$  оставалась в пределах нормы.

Увеличение уровня ИЛ-1РА также было связано с наличием системного воспалительного ответа, но максимальное повышение показателя (в 2 раза) мы наблюдали при синдроме системной воспалительной реакции средней степени ( $СВР_3$ ), а при лёгкой ( $СВР_2$ ) и тяжёлой ( $СВР_4$ ) степени системного ответа содержание ИЛ-1РА увеличивалось на 30–40% ( $p < 0,01$ ).

Определяя взаимосвязь между исходным уровнем цитокинов и особенностями клинических проявлений инфекции мягких тканей, мы учитывали тот факт, что исследуемые регуляторные цитокины являются функциональными антагонистами. ФНО $\alpha$  – провоспалительный цитокин, а ИЛ-1РА – противовоспалительный. ФНО $\alpha$  выделяют макрофаги и моноциты, доля которых в клеточном составе периферической крови незначительна, при этом истинным биологическим действием обладает не свободная, а связанная с клетками-мишенями фракция ФНО $\alpha$  [5]. ИЛ-1РА синтезируют активированные нейтрофилы, циркулирующие в крови. Доля нейтрофилов среди кле-

ток крови значительна, а эффект действия данного цитокина напрямую связан с его концентрацией в системном кровотоке. Максимальное увеличение концентрации ИЛ-1РА наблюдали в острой фазе воспаления, что вполне объясняет развитие компенсаторной противовоспалительной реакции организма.

Анализируя полученные данные, мы учитывали тот факт, 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 то же время чрезмерная активность противовоспалительной системы может стать причиной развития гипоэргической ответной воспалительной реакции с вялым течением раневого процесса, а при наличии высокопатогенной флоры – стойкой бактериемии на фоне вторичной иммуносупрессии [6].

Проведённый анализ полученных данных позволяет говорить о том, что наибольшее клиническое и прогностическое значение имеет уровень ИЛ-1РА. Его повышенная или нормальная концентрация при любых отклонениях от нормы провоспалительного цитокина (ФНО $\alpha$ ) определяет низкий риск развития системной воспалительной реакции, а при манифестации системного воспалительного ответа увеличивает вероятность быстрого купирования синдрома системной воспалительной реакции. В то же время относительно низкий уровень ИЛ-1РА на фоне провоспалительной цитокинемии значительно повышает риск быстрой генерализации инфекционного процесса с развитием сепсиса, септического шока и нередко сопровождается формированием вторичных очагов инфекции на фоне несостоятельности ответных компенсаторных противовоспалительных механизмов.

Следует отметить, что у больных в зависимости от формы инфекции и продолжительности синдрома системной воспалительной реакции отмечали различные сроки нормализации этих показателей. Выявлена достоверная разница концентрации этих показателей у пациентов с продолжительностью синдрома системного воспалительного ответа менее и более 72 ч от начала адекватного комплексного лечения и санации очага инфекции. При этом внутри каждой из этих подгрупп уровень показателей

Таблица 2

Динамика уровня фактора некроза опухоли альфа и рецепторного антагониста интерлейкина-1 при локальной и генерализованной формах инфекции мягких тканей

Группа	Срок после хирургической санации очага инфекции				
	1-2 сут	3-4 сут	5-9 сут	10-14 сут	15-20 сут
Фактор некроза опухоли альфа (норма 0-2,5 пг/мл)					
Сравнения (n=75)	0,72±0,04	0,5±0,06	0,2±0,02	0	—
Основная (n=225)	<b>7,8±0,7*</b>	<b>6,2±0,5*</b>	<b>4,1±0,4*</b>	2,3±0,2*	1,3±0,7
СВР <sub>2-4</sub> <72 ч (n=81)	<b>2,7±0,083#</b>	2,1±0,06#	1,3±0,08#	0,4±0,08#	0
СВР <sub>2-4</sub> >72 ч (n=144)	<b>10,6±0,6</b>	<b>9,7±0,3</b>	<b>6,2±0,3</b>	<b>3,4±0,1</b>	1,3±0,1
Рецепторный антагонист интерлейкина-1 (норма 50-1000 пг/мл)					
Сравнения (n=75)	386±51	343±32	287±24	275±25	258±21
Основная (n=225)	<b>1432±43*</b>	<b>1437±37*</b>	<b>1032±45*</b>	784,6±30*	537±12*
СВР <sub>2-4</sub> <72 ч (n=81)	<b>1706±40#</b>	<b>1645±34#</b>	<b>1325±30#</b>	976±23#	520±16
СВР <sub>2-4</sub> >72 ч (n=144)	<b>1280±23</b>	<b>1211±19</b>	894±18	503±11	576±12

Примечание: выделенные жирным шрифтом показатели превышают норму; СВР<sub>2</sub> — синдром системной воспалительной реакции лёгкой степени, СВР<sub>2</sub> — средней степени, СВР<sub>2</sub> — тяжелой степени; \*p < 0,01 — статистически значимое различие показателей между группами с локальной и генерализованной инфекцией; #p < 0,05 — статистически значимое различие показателей между подгруппами (СВР<sub>2-4</sub> <72 ч и СВР<sub>2-4</sub> >72 ч) с различной продолжительностью синдрома системного воспалительного ответа (критерий Крускала-Уоллеса).

значимо не различался (табл. 2).

При локальной форме инфекции (СВР<sub>0-1</sub>) уровень цитокинов оставался в пределах нормы, причём концентрация ФНОα не превышала 1 пг/мл, а содержание ИЛ-1РА было ниже 650 пг/мл. При кратковременном сохранении синдрома системного воспалительного ответа (СВР<sub>2-4</sub> <72 ч) исходно концентрация ФНОα не превышала 3 пг/мл, а содержание ИЛ-1РА было выше 1500 пг/мл в первые 5 сут лечения. В последующем в этой подгруппе количество ФНОα с 3-х суток возвращалось к норме, а содержание ИЛ-1РА достигало нормы лишь к 10-14-м суткам.

При продолжительном сохранении синдрома системного воспалительного ответа (СВР<sub>2-4</sub> >72 ч), которое мы расценили как диагностический критерий сепсиса, уровень ФНОα был выше 6 пг/мл в течение первых 10 сут лечения, а показатель ИЛ-1РА не превышал 1400 пг/мл в первые 3 сут стационарного лечения или сохранялся в пределах нормы. В последующем нормализация количества ФНОα происходила к 15-20-м суткам, а ИЛ-1РА соответствовал норме у всех больных данной подгруппы уже со 2-3-х суток.

Максимальные отклонения содержания всех исследуемых цитокинов были отмечены в первые 3 сут с момента госпитализации, их концентрация была связана с продолжительностью сохранения синдрома системной воспалительной реакции. Так, увеличение концентрации ИЛ-1РА выше 1500 нг/мл при уровне ФНО не более 3 пг/мл

чаще всего сопровождалось кратковременным (<72 ч) сохранением синдрома системной воспалительной реакции за счёт выраженной компенсаторной реакции противовоспалительной системы. В то же время при уровне ИЛ-1РА менее 1500 пг/мл в сочетании с увеличением концентрации ФНОα более 6 пг/мл, как правило, наблюдалось продолжительное (более 72 ч) сохранение клинической картины системной воспалительной реакции, несмотря на адекватную санацию очага инфекции и комплексную консервативную терапию.

Сроки нормализации уровня ФНОα при любых вариантах течения генерализованной инфекции, как правило, совпадали с динамикой локальной и общей клинической симптоматики. При кратковременном (<72 ч) сохранении синдрома системной воспалительной реакции количество ИЛ-1РА оставалось повышенным до 8-10 сут после санации очага инфекции, а при сепсисе нормализацию данного цитокина отмечали в течение первых 2-3 сут острой фазы воспаления после адекватного оперативного вмешательства.

Сопоставление этих данных и особенностей клинической картины позволило выдвинуть гипотезу о том, что сохранение синдрома системной воспалительной реакции менее 72 ч после адекватной хирургической санации очага инфекции является проявлением остаточного системного действия медиаторов воспаления, поступивших в системный кровоток из очага воспаления

в острой фазе воспаления, на фоне незавершённого процесса их метаболизма. Такую реакцию организма мы предлагаем назвать синдромом компенсированной системной воспалительной реакции.

Сохранение синдрома системной воспалительной реакции более 72 ч после адекватной санации очага инфекции свидетельствует о развитии независимой от состояния первичного очага и трудно управляемой вторичной системной провоспалительной цитокинемии, обусловленной неспецифической генерализованной активацией иммунокомпетентных клеток вне первичного очага бактериальной инвазии. Это вполне соответствует синдрому декомпенсированной системной воспалительной реакции с развитием клинической картины различных форм сепсиса.

При локальной форме инфекции уровень цитокинов в крови изменяется незначительно или остаётся в пределах нормы, что определяет отсутствие системных проявлений воспалительной реакции или быстрое купирование отдельных её симптомов.

## ВЫВОДЫ

1. Клиническую картину генерализованной формы инфекции сопровождает увеличение концентрации фактора некроза опухоли альфа и рецепторного антагониста интерлейкина-1 от 1,5 до 7 раз, что позволяет использовать данные лабораторные маркёры для её ранней диагностики. При локальной форме инфекции уровень системной цитокинемии остаётся в пределах нормы.

2. Тяжесть системного воспалительно-

го ответа и клинический вариант течения генерализованной формы инфекции зависят не столько от степени выраженности системной цитокинемии, сколько от дисбаланса уровней исследуемых провоспалительных (фактор некроза опухоли альфа) и противовоспалительных (рецепторный антагонист интерлейкина-1) цитокинов.

3. Диагностическим критерием синдрома компенсированной системной воспалительной реакции служит быстрая нормализация уровня фактора некроза опухоли альфа в сочетании с продолжительным сохранением повышенной концентрации рецепторного антагониста интерлейкина-1.

4. Значительное повышение количества провоспалительного цитокина (фактор некроза опухоли альфа) при нормальной или сниженной концентрации противовоспалительного цитокина (рецепторный антагонист интерлейкина-1) подтверждает диагноз различных форм сепсиса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ерюхин И.А. Инфекция в хирургии. Старая проблема накануне нового тысячелетия. Ч. 1 // Вестн. хир. — 1998. — Т. 157, №1. — С. 85-91.
2. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей — М.: Мокеев, 2001. — 368 с.
3. Костюченко А.Л., Бельских А.Н., Тулунов А.Н. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса. — СПб.: Фолиант, 2000. — 448 с.
4. Мороз В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.М. и др. Сепсис. Клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии. — Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. — 291 с.
5. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция, лечение. — М.: МИА, 2010. — 352 с.
6. Bone R.G. Let's agree on terminology: definition of sepsis // Crit. Care Med. — 1991. — Vol. 19, N 7. — P. 973-976.