Прогностическая значимость интерлейкинов и белков острофазного ответа у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза

К.м.н. О.Б. ШАХОВА, д.м.н., проф. Н.И. ТИХОМИРОВА, д.м.н. Г.В. БУЛАВА, к.м.н. А.И. БАЖЕНОВ, З.И. САТТАРОВА

The prognostic value of interleukins and acute-phase response proteins in patients with inflammatory diseases of small pelvic organs

O.B. SHAKHOVA, N.I. TIKHOMIROVA, G.V. BULAVA, A.I. BAZHENOV, Z.I. SATTAROVA

НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (дир. — проф. М.Ш. Хубутия), Москва

С целью оценки прогностической значимости интерлейкинов и белков острофазного ответа для выделения группы риска осложненного течения воспалительного процесса обследованы 78 больных с пельвиоперитонитом (19 — с гнойными формами ВЗОМТ, 59 — без признаков гнойного процесса) в возрасте от 16 до 59 лет. Определяли концентрации моноцитарного хемотаксического белка, рецепторного антагониста ИЛ-1, интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8, α_1-антитрипсина (ААТ), α_2-макроглобулина, α_1-гликопротеина (АГП), С-реактивного белка иммуноферментным методом в 1—3-и сутки от момента госпитализации больных. Установлена высокая значимость определения ААТ, ИЛ-6, АГП для прогноза осложненного течения воспалительного процесса у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза, что позволяет выбрать адекватную лечебную тактику и сократить число больных с гнойными осложнениями.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, прогноз гнойных осложнений, α_1-антитрипсин, α_1-гликопротеин, интерлейкин-6.

Seventy-eight patients with pelviperitonitis (19 with purulent forms of inflammatory diseases of the small pelvic organs and 59 without signs of a purulent process) aged 16 to 59 years were examined to determine the prognostic value of interleukins and acute-phase response proteins in order to identify groups at risk of the complicated course of the inflammatory process. The concentrations of monocyte chemotactic protein, interleukins (IL)-1, -6 (IL-6), and -8 receptor antagonists, α_1-antitrypsin (α_1-AT), α_2-macroglobulin, α_1-glycoprotein (α_1-GP), and C-reactive protein were measured using an enzyme immunoassay on days 1—3 after admission. The determination of α_1-AT, IL-6, and α_1-GP was found to be of high importance in predicting the complicated course of an inflammatory process in patients with inflammatory diseases of the small pelvic organs, which makes it possible to choose adequate treatment policy and to reduce the number of patients with purulent complications.

Key words: inflammatory diseases of small pelvic organs, prediction of purulent complications, α_1-antitrypsin, α_1-glycoprotein, interleukin-6.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) остаются серьезной медицинской и социальной проблемой. Это связано с высокой распространенностью данной патологии у молодых женщин, длительным рецидивирующим течением заболевания, часто приводящим к бесплодию. В последние годы отмечена тенденция к увеличению числа больных с ВЗОМТ, в том числе пациенток с гнойными формами заболевания, количество которых сейчас составляет от 4,5 до 12% от числа нуждающихся в госпитализации больных с воспалением внутренних половых органов [3, 4]. Характерные для этой патологии вариабельность симптоматики, большое количество атипичных форм, «стертость» клинико-лабораторной картины требуют применения новых диагностических подходов для выбора и обоснования оптимальной программы лечения [3].

Бактериальная агрессия и неспособность организма в ряде случаев регулировать выраженность ответных реакций служат причиной развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). Ведущими механизмами ССВО являются активация нейтрофилов, моноцитов, высвобождение медиаторов воспаления, микрососудистая коагуляция. В связи с этим медиаторы белковой природы (цитокины) считаются одними из наиболее перспективных маркеров ССВО [1, 2]. В то же время сведения об их прогностической значимости у больных с ВЗОМТ очень разноречивы [1, 5].

Цель исследования — оценка прогностической значимости различных интерлейкинов и белков острофазного ответа для выделения группы риска осложненного течения воспалительного процесса среди больных пельвиоперитонитом.

Материал и методы

В исследование включены 78 больных с различными ВЗОМТ, осложненными пельвиоперитонитом, в возрасте

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: www.sklifos@inbox.ru

от 16 до 59 лет. Причиной пельвиоперитонита явились острый сальпингоофорит (34 больные), воспалительное тубооваариальное образование (26), острый сальпингит (11), обострение хронического сальпингоофорита (4), метроэндометрит (2), пиосальпинкс (1 больная).

С учетом наличия или отсутствия гнойного воспалительного процесса больные разделены на две группы. В 1-ю группу включили 19 больных с гнойными формами заболевания, по поводу которых они были оперированы в экстренном порядке. Во 2-ю группу включили 59 больных с ВЗОМТ без признаков гнойного процесса. Контрольную группу составили 68 практически здоровых женщин в возрасте от 18 до 50 лет.

Всем больным в условиях приемного отделения проведены гинекологическое и общесоматическое обследования, выполнены УЗИ органов малого таза и брюшной полости, рентгенологические исследования органов грудной клетки, по показаниям — брюшной полости. Для исключения абсцедирования тубооваариального образования у 5 больных использовали сцинтиграфию с «мечеными лейкоцитами». Исследования проводили в томографическом режиме с использованием цветовой шкалы. Наряду с общепринятыми лабораторными показателями, определяли концентрации сывороточных белков и интерлейкинов (ИЛ), участвующих в реализации ССВО: моноцитарного хемотаксического белка (monocyte chemotactic protein-1— МСР-1), рецепторного антагониста ИЛ-1 (ИЛ-1РА), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), α_1-антитрипсина (ААТ), α_2-макроглобулина (α_2-МГ), α_1-гликопротеина (оразомукоид) (АГП), С-реактивного белка (СРБ). Тестирование указанных интерлейкинов и острофазных белков проводили с помощью иммуноферментного метода в 1—3-и сутки от момента госпитализации больных.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что уровень МСР-1 и α_2-МГ не превышал значений в контрольной группе у больных обеих групп. Отмечена тенденция к увеличению содержания ИЛ-1РА и ААТ у больных 1-й группы, тогда как уровень данных показателей у больных 2-й группы соответствовал значениям у пациенток контрольной группы. Уровень ИЛ-8 и ИЛ-6 значительно превышал соответствующие показатели у женщин контрольной группы как у больных 1-й, так и 2-й групп. Достоверное повышение содержания ИЛ-8 в 53,5 раза по сравнению с таковым в контрольной группе отмечено у больных 2-й группы. Достоверное увеличение уровня ИЛ-6 в 16,7 раза по сравнению со значениями в контрольной группе выявлено у больных 1-й группы. У больных обеих групп имелась тенденция к повышению содержания АГП. Достоверное повышение содержания СРБ выявлено у больных обеих групп (в 33,5 и 14,5 раза соответственно). Для ИЛ-1РА, ААТ, ИЛ-6, АГП, СРБ выявлены достоверные различия при сравнении между группами. Обращает на себя внимание значительный разброс цифровых значений, что отражает различную индивидуальную иммунореактивность пациенток (табл. 1).

На следующем этапе работы мы определили распространенность повышенных показателей ССВО у больных в сравниваемых группах (табл. 2).

Таблица 1. **Изменение показателей системного воспалительного ответа у больных обследованных групп**

Показатель	Контрольная группа		1-я группа		2-я группа	
	разброс значений	среднее значение, $M\pm m$	разброс значений	среднее значение, $M\pm m$	разброс значений	среднее значение, $M\pm m$
МСР-1, пг/мл	103—660	242±3,73	27—295	138±14,5	35—386	131,13±6,0
α_2-МГ, г/л	1,3—3	—	1,13—2,35	1,64±0,07	0,77—3,0	1,85±0,04**
ИЛ-1РА, пг/мл	50— 1000	520±6,35	108—2500	1065±129,37	84—2500	891,1±41,3**
ААТ, г/л	0,9—2	—	1,47—3,24	2,27±0,09	1,09—3,66	1,77±0,04**
ИЛ-8, пг/мл	0—10	2±0,07	0,1—2500	180,66±172,6*	0,8—2500	107±42,7*
ИЛ-6, пг/мл	0—10	2±0,07	0—186	33,4±10,06*	0—65	9,21±1,11**
АГП, г/л	0,5—1,2	—	1,2—3,34	1,73±0,12	0,49—2,92	1,27±0,04 **
СРБ, мг/л	< 3	—	22,4—203	100,44±9,77*	0,15—179	43,05±3,06* **

Примечание. Различие показателей достоверно: * — по сравнению с таковыми в контрольной группе (p<0,001);
** — при сравнении показателей 1-й и 2-й групп (p<0,05).

Таблица 2. **Число больных с повышенными показателями ССВО в 1-й и 2-й группах**

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
МСР-1	0	0	0	0
α_2-МГ	0	0	0	0
ИЛ-1РА	9	47,4	20	33,9
ААТ	11	57,9	16	27,1
ИЛ-8	12	63,2	33	55,9
ИЛ-6	15	78,9	13	22,1
АГП	18	94,7	30	50,8
СРБ	18	94,7	48	81,4

Увеличение содержания МСР-1 и α_2-МГ не отмечено ни у одной больной в сравниваемых группах. Частота повышения уровня ИЛ-1РА, ААТ, ИЛ-8, ИЛ-6, АГП, СРБ у больных 1-й группы превышала таковую у больных 2-й группы в 1,4, 2,1, 1,1, 3,6, 1,9 и 1,2 раза соответственно. И если доли больных с высокой концентрацией ИЛ-1РА, ИЛ-8, СРБ мало различались в сравниваемых группах (разница составляла 7,3—13,5%), то доля больных с высокой концентрацией ААТ, ИЛ-6 и АГП в 1-й группе была существенно выше, чем во 2-й группе (разница 30,8—58,8%).

Мы предположили, что показатели ССВО, которые повышены у большинства больных с гнойными процессами, наиболее прогностически информативны. В соответствии с таким подходом определение МСР-1 и α_2-МГ не является информативным для больных с ВЗОМТ, осложненными пельвиоперитонитом, так как их значения не выходили за рамки нормы. Использование ИЛ-1RA, ИЛ-8, СРБ в качестве прогностических критериев для больных с ВЗОМТ малоинформативно из-за отсутствия значимых различий в частоте определения повышенных показателей в сравниваемых группах. Таким образом, наиболее информативными (с максимально отличающейся частотой определения повышенных показателей в сравниваемых группах) являются показатели ААТ, ИЛ-6, АГП.

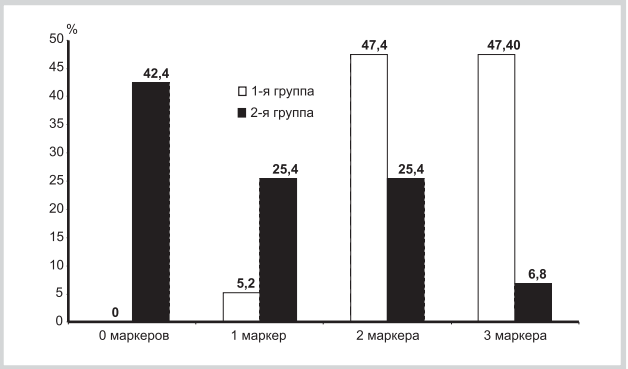
Вместе с тем более высокая частота выявления повышенного уровня ААТ, ИЛ-6, АГП у больных 1-й группы может отражать значимость комплекса данных биологически активных веществ для больных с гнойными формами воспаления. Поэтому мы предлагаем использовать ААТ, ИЛ-6, АГП в качестве прогностических маркеров для выделения группы риска осложненного течения воспалительного процесса среди больных с ВЗОМТ.

Нами предпринята попытка оценить частоту одновременного повышения уровней этих 3 маркеров у больных в сравниваемых группах. В 1-й группе одновременное повышение уровней всех 3 маркеров выявлено у 9 (47,4%) больных, 2 маркеров — у 9 (47,4%), 1 маркера — у 1 (5,2%). Таким образом, у 94,8% больных с гнойными формами ВЗОМТ (1-я группа) зарегистрировано повышение уровней 2 и 3 маркеров. Это демонстрирует высокую чувствительность данного диагностического подхода.

В то же время у 25 (42,4%) из 59 пациенток 2-й группы значения выделенных показателей ССВО (ААТ, ИЛ-6, АГП) не превышали таковые в контрольной группе. Повышение уровней одного маркера отмечено у 15 (25,4%) больных, 2 маркеров — у 15 (25,4%), 3 маркеров — только у 4 (6,8%). Одновременное повышение уровней 2 и 3 маркеров зарегистрировано только у 19 (32,2%) пациенток 2-й группы. Таким образом, у 40 (67,8%) пациенток 2-й группы повышенные уровни маркеров не выявлены или выявлено повышение только одного маркера, что свидетельствует о достаточно высокой специфичности данного методического приема (см. рисунок).

Следовательно, проведенные исследования демонстрируют высокую чувствительность (94,8%) и достаточно высокую специфичность (67,8%) данного методического подхода.

В соответствии с разработанным подходом в группу риска должны быть включены 19 больных ВЗОМТ из 2-й группы без клинических признаков гнойного процесса, у которых выявлено повышение уровня 2 или 3 маркеров. С нашей точки зрения, наличие этих признаков может свидетельствовать об определенном риске осложненного течения заболевания у данных больных 2-й группы. Поэтому больным группы риска необходимо выбирать программу лечения, сопоставимую с лечением гнойных форм ВЗОМТ, так как отсрочка начала адекватного этиотропного лечения может способствовать прогрессированию воспалительного процесса, его хронизации, развитию осложнений. В ряде случаев можно предположить, что у данных больных имеется некоторое несоответствие клинической картины и глубины поражения внутренних половых органов на фоне измененной иммунологической реактивности.



Распределение больных с ВЗОМТ в зависимости от количества маркеров, превышающих значения в контрольной группе.

Таким образом, реализация воспалительной реакции тесно связана с продукцией и действием интерлейкинов и белков острой фазы воспаления. Ввиду многообразия клеточных источников и мишеней биологического действия ИЛ-6 он является одним из наиболее активных медиаторов, участвующих в реализации иммунного ответа при воспалительной реакции. Быстрая и выраженная реакция на эндо- и экзогенные вещества указывает на то, что ИЛ-6 является ранним медиатором и изменение его концентрации отражает формирование реакции организма на внедрение патогенных факторов или повреждение тканей. Повышение уровня ААТ в сыворотке крови также происходит при развитии воспалительных реакций, сопровождающих острые, подострые и хронические инфекционные процессы. АГП — один из белков острой фазы воспаления, активно участвующий в реализации острых воспалительных процессов. Увеличение его концентрации в 2—5 раз в первые 10—24 ч от начала воспалительного процесса позволяет использовать данный показатель для определения активности воспаления и, как показали результаты нашего исследования, для прогноза его течения у больных с ВЗОМТ.

Выводы

1. Выявленная в результате проведенных исследований высокая информативность определения уровней ИЛ-6, ААТ, АГП у больных с ВЗОМТ дает возможность их использования для прогноза осложненного течения воспалительного процесса и выделения группы риска развития гнойного процесса, что позволяет выбрать адекватную лечебную тактику.

2. Разработанный методический подход с использованием факторов ССВО демонстрирует высокую чувствительность (94,8%) и достаточно высокую специфичность (67,8%).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Железникова Г.Ф.* Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. Цитокины и воспаление 2009;8:1:10—17.
2. *Зеленский А.А., Ефименко Н.А., Казаков С.П.* Особенности изменения уровня цитокинов и молекул адгезии при развитии ранних гнойно-септических осложнений после операций по поводу рака желудка. Инфекции в хирургии 2008;1:40—44.
3. *Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А.* Гнойная гинекология. М: МЕДпресс-информ 2006;304.
4. *Beigi R.H., Wiesenfeld H.C.* Pelvic inflammatory disease: new diagnostic criteria and treatment. Obstet Gynec Clin North Am 2003;30:4:777—793.
5. *Richter H., Holley R., Andrews W. et al.* The association of IL-6 with clinical and laboratory parameters of acute pelvic inflammatory disease. Am J Obstet Gynec 1999;181:4:940—944.