

Отличим от других онкомаркеров можно считать то, что на концентрации антигена рака яичников во всех регионах не влияли эколого-производственные факторы. Как и в предыдущих исследованиях, уровни этого онкомаркера не превышали дискриминационных величин и не зависели от наследственной отягощенности (рис. 3). Только в контрольных исследованиях отмечено незначительное достоверное отличие в 1-й и 3-й группах ($25,15 \pm 1,54$ и $31,44 \pm 4,64$ ед/мл соответственно).

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что существуют различия в региональных уровнях циркулирующих в сыворотке крови онкомаркеров, которые должны учитываться как лабораторной службой, так и лечащими врачами при назначении анализов и интерпретации полученных результатов. Кроме того, необходимо отметить, что при оценке уровня иммуномаркеров в сыворотке крови практический врач может не акцентировать внимания на наследственной отягощенности пациента ввиду низкой информативности данного фактора в Приморском крае. Вместе с тем при проведении онкоэкологических и онко-эпидемиологических исследований циркуляции иммуномаркеров опухолей среди населения необходимо учитывать представленные выше данные с целью снижения aberrаций при популяционной оценке на изучаемой территории.

Литература

1. Багрянцев В.Н., Килелева С.М. // *Вопросы диагностики и лечения злокачественных опухолей: материалы 7-й Дальневосточной онкологической конференции.* — Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2005. — С. 204-205.
2. Козинец Г.И. *Интерпретация анализов крови и мочи.* — СПб.: Салит, 1997.
3. *Энциклопедия клинических лабораторных тестов / под ред. Н. Тица.* — М.: Лабинформ, 1997.

Поступила в редакцию 22.11.05.

ONCO-EPYDEMIOLOGIC ESTIMATION OF THE INFLUENCE OF TERRITORIAL AND HEREDITARY FACTORS ON ONCO-MARKER LEVEL

V.N. Bagryantsev, S. V. Yudin, E. B. Batova

Medical — Diagnostic center "Mechnikov", Primorsky Regional Oncological Clinic (Vladivostok)

Summary — The use of the onco-markers of malignant tumors at investigation of oncological diseases is connected to a number of the factors which are frequently not taken into account by laboratory service and practical doctors. Regional features and an arrangement in settlements of ecologically significant objects, and also the heredity on tumors of various localizations are among these factors. On the basis of studying of some onco-markers in blood of the women living in ecologically dangerous zones, the various laws of influence between the production factors on levels of their circulation are found.

Pacific Medical Journal, 2005, No. 4, p. 47-50.

УДК616.94-092+616-008.64]:612.017

В.А. Лазанович, Г.А. Смирнов, В.Н. Ищенко

ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВ КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ ПАТОГЕНЕЗА ХИРУРГИЧЕСКОГО СЕПСИСА С СИНДРОМОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Владивостокский государственный медицинский университет,

Владивостокский филиал НЦ реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН (г. Владивосток),

Приморская краевая клиническая больница № 1 (г. Владивосток)

Сепсис является сложной проблемой современной медицины и встречается у больных реанимационного профиля в 30% случаев. Прогрессируя, данная патология приводит к развитию синдрома полиорганной недостаточности, летальность при котором колеблется в пределах 30—100% [9].

За последнее время достигнуты значительные успехи в понимании патофизиологии и лечении больных с данной патологией. В начале 90-х годов XX века была разработана и внедрена в клиническую практику концепция клинических критериев сепсиса и полиорганной недостаточности. В основе этой

концепции лежит понятие системной воспалительной реакции (systemic inflammatory reactions syndrome — SIRS). Успехи в области иммунологии привели к внедрению новых подходов к диагностике и лечению SIRS, сепсиса и полиорганной недостаточности: были разработаны и опробованы несколько направлений, так или иначе связанных с цитокинами. Первое — применение моноклональных антител к цитокинам и их рецепторам с целью антимиediatorного, нейтрализующего действия [8], второе — элиминация циркулирующих медиаторов посредством гемофильтрации [4], третье — применение иммуностропных препаратов цитокинового ряда с целью повышения функциональной активности иммунокомпетентных клеток и воздействие на SIRS [1]. Но не одно из вышеперечисленных направлений не имело однозначной положительной оценки [14]. Например, обсуждалась проблема прокальцитонина как специфического маркера инфекционного процесса. Однако, согласно последним исследованиям, по сравнению с С-реактивным белком прокальцитонин не является более специфическим маркером инфекции [15].

Существуют противоречивые мнения и об эффективности активированного рекомбинантного протеина С, действующего на воспалительный ответ. Согласно новым рекомендациям Британского национального института качества медицинской помощи (National Institute for Clinical Excellence, NICE),

дротрекогин-альфа (активированный протеин С) должен назначаться пациентам с тяжелым сепсисом только под наблюдением специалистов, имеющих опыт в лечении соответствующей нозологии [3, 10]. Клинические исследования здесь показали снижение летальности на 6% при тяжелом сепсисе. Более эффективные лекарственные препараты в настоящее время не существуют [11].

Обзор литературных источников по данной проблеме позволяет говорить о стабильном увеличении распространенности сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности. Так, в США за последние 20 лет распространенность сепсиса увеличилась на 300%, а затраты на его лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии составили 40% [7]. В этой связи остается актуальной проблема иммунологического мониторинга, в том числе уровня цитокинов, оценки глубины иммунологических нарушений на разных этапах SIRS, поиск иммуномодулирующих препаратов для лечения больных с сепсисом и синдромом полиорганной недостаточности.

Основные причины иммунодефицитных состояний после оперативных вмешательств связаны с развитием SIRS и нарушением иммунорегуляторных процессов на уровне дифференцировки T1- и T2-хелперов.

Целью настоящего исследования являлись анализ соотношения «у-интерферон/интерлейкин-10» (IFN γ /IL-10) на разных этапах течения сепсиса с синдромом полиорганной недостаточности и взаимосвязь этого показателя со степенью органной дисфункции в зависимости от проводимого лечения.

На базе центра анестезиологии и реаниматологии Приморской краевой клинической больницы № 1 Владивостока в отделении интенсивной терапии было обследовано 130 хирургических больных с признаками SIRS, наличием очага инфекции и синдромом полиорганной недостаточности. У всех пациентов диагноз устанавливался в соответствии с клиническими критериями SIRS и сепсиса, сформулированными на согласительной конференции Американской коллегии пульмонологов и специалистов в области интенсивной терапии (ACCP/SCCM Consensus Conference committee, 1992) [6]. Тяжесть септического состояния оценивалась по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessments).

Пациенты были разделены на две группы. Больные 1-й группы (86 человек) получали традиционное лечение: санация очага инфекции, рациональная антимикробная химиотерапия, респираторная и инотропная поддержка, инфузионная терапия, возмещение калорических потребностей и белка, замещение функции органов и систем. Больные 2-й группы (44 человека), помимо традиционной, получали дополнительно иммуноориентированную терапию рекомбинантным интерлейкином-2 (ронколейкин, «Биотех»), в дозе 1 млн ед. внутривенно с интервалом 48 часов (от 3 до

5 инъекций). Клинические эффекты ронколейкина при сепсисе связаны с его способностью стимулировать противоинфекционный иммунитет. Доказано, что интерлейкин-2 препятствует преждевременному апоптозу лимфоцитов и нейтрофилов, предотвращает развитие функциональной анергии Т-клеток, усиливает продукцию антител активированными В-лимфоцитами, нормализует нарушенный баланс про- и противовоспалительных цитокинов. Опосредованно через стимуляцию продукции IFN γ NK-клетками и Т-хелперами 1-го типа он восстанавливает функциональную активность моноцитарно-макрофагального ряда и цитотоксическую активность Т-лимфоцитов и NK-клеток[2].

Степень органной недостаточности оценивалась по шкале SOFA в диапазонах до 6 и более баллов. Большинство в обеих группах составили больные с синдромом полиорганной недостаточности, степень тяжести органной дисфункции которых не превышала 6 баллов. Уровни сывороточных IFN γ и IL-10 определялись на 1–2 и 15 сутки болезни с использованием тест-системы Genzyme Diagnostics (США).

В результате бактериологического обследования было выявлено преобладание грамотрицательной флоры. Так, в 1-й группе у 47% пациентов была выделена грамотрицательная, у 40% — грамположительная, а у 13% — смешанная флора. Во 2-й группе эти цифры составили соответственно 54, 35 и 11%. Данное обстоятельство важно, так как, по мнению многих исследователей, именно эндотоксин грамотрицательных бактерий, взаимодействуя с макрофагами, приводит к запуску цитокинового каскада со всеми его опасными последствиями, провоцируя развитие сепсиса и полиорганной недостаточности [5, 12, 13].

На начальных этапах болезни уровень IL-10 в группе лиц, получавших традиционную терапию, составил $50,0 \pm 4$ пг/мл, а во 2-й группе — $60,5 \pm 7,6$ пг/мл. Уровень IFN γ в это время был соответственно $46,6 \pm 6,6$ и $49,5 \pm 5,5$ пг/мл. Соотношение IFN γ /IL-10 в 1-й группе равнялось 0,92, во 2-й — 0,81, тяжесть органной дисфункции составила в среднем 6,3 и 6,0 баллов соответственно. На 15 сутки сывороточный уровень IL-10 в 1-й группе составил $50,64 \pm 2,4$ пг/мл, а во 2-й — $52,64 \pm 4,3$ пг/мл. Концентрация IFN γ соответственно была $44,4 \pm 2,0$ и $80,7 \pm 8,2$ пг/мл. Соотношение IFN γ /IL-10 в первой группе возросло до 1,03 и во 2-й — до 1,81. Была выявлена прямая связь между повышением соотношения IFN γ /IL-10 и снижением степени органной дисфункции у больных сепсисом, а также положительное влияние на этот показатель ронколейкина: 8,6 балла — 1-я группа и 3,6 балла — 2-я группа (рис. 1, 2).

Таким образом, развитие патологического состояния после оперативных вмешательств у хирургических больных, особенно при сепсисе и синдроме полиорганной недостаточности, связаны с нарушением иммунорегуляторных процессов на уровне

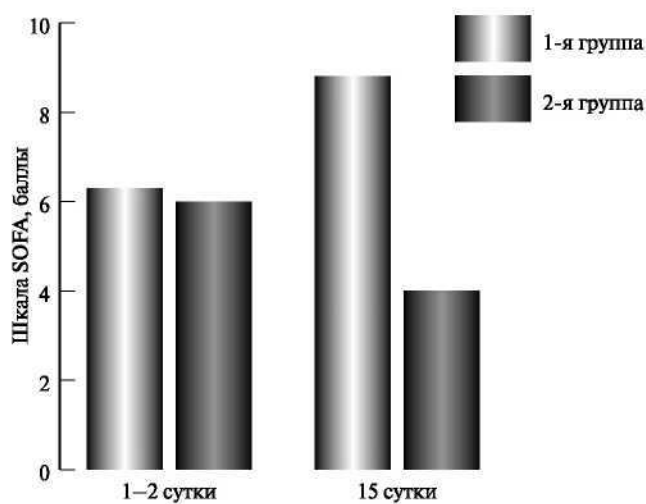


Рис. 1. Динамика тяжести органной дисфункции у больных сепсисом.

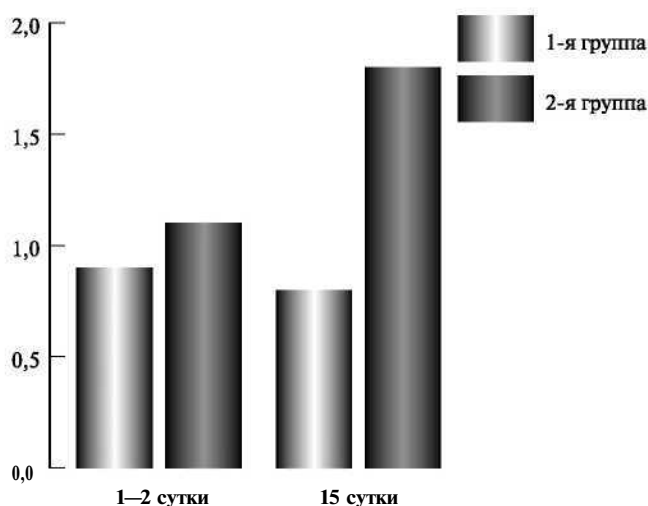


Рис. 2. Динамика соотношения IFNγ/IL-10 у больных сепсисом.

Таблица 1

Уровень летальности у больных сепсисом в зависимости от тяжести состояния и проводимого лечения

Шкала SOFA, баллы	1-я группа				2-я группа			
	число больных		летальность		число больных		летальность	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<6	60	70	17	22	33	75	4	11
>6	26	30	9	60	11	25	6	52

дифференцировки Т-лимфоцитов, приводящих к нарушению баланса Т-хелперов 1-го и 2-го типов и анергии. Известно, что соотношение IFN γ /IL-10 отражает этот баланс и имеет большое прогностическое значение. При адекватной терапии оно возрастает, тем самым иллюстрируя преодоление иммунологической толерантности. Использование ронколейкина при сепсисе и синдроме полиорганной недостаточности позволяет, на наш взгляд, позитивно влиять на одно из ключевых звеньев иммунопатогенеза при данной патологии, что в конечном итоге отражается на течении SIRS у больных сепсисом, степени выраженности органной дисфункции, летальности и длительности пребывания в отделениях интенсивной терапии (табл. 2).

Литература

- Кузнецов В. П., Маркелова Е. В., Смирнов Г. А. и др. // Антибиотики и химиотерапия. — 2002. — Т. 47, JV9 5.-С.3-7.
- Попович А. М. Интерлейкин-2: опыт клинического применения в России. — СПб.: Биотех, 2005.
- Angus D.C. // Crit. Care Med. - 2003. - Vol. 31, No. 1.-P. 1-11.
- Bellomo R., Tipping P., Boyce N. // ASAIO Trans. - 1991. - Vol. 37. - P. 322-323.
- Bone R.C. // Ann. Int. Med. - 1991. - Vol. 11. - P. 457-469.

- Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. // Chest. - 1992. - Vol. 101. - P. 1644-1665.
- Bushrod F. // CLI. - 2004. - No. 4. - P. 4-9.
- Hinshaw L.B., Tekamp-Olsen P., Chang A.C. et al. // Circulatory Shock. - 1990. - Vol. 30. - P. 279-292.
- Kluge M., Kaul M. // Sepsis — Current Perspectives in Pathophysiology and Therapy/ eds K. Reinhart et al. — Berlin-Heidelberg, 1994. - P. 349-356.
- Kox W.J., Volk T., Kox S.N., Volk H.D. // Intensive Care Med. - 2000. - Vol. 26, No. 1. - P. 124-128.
- Mayor S. // BMJ. - 2004. - Vol. 329, No. 2. - P. 7469-7758.
- Pugin J., Schriirer-Maly C.C., Leturcg D., Moriarty A. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1993. - Vol. 90. - P. 2744-2748.
- Romulo R.L., Palardy J.E., Opal S.M. // J. Infect. Dis. - 1993. - Vol. 167. - P. 126-130.
- Sieberth H.G., Kierdorff H. // Adv. Exp. Med. BI. - 1989. - Vol. 260. -P. 181-192.
- Y.-L. Chan, C.-P. Tseng, P.-K. Tsay et al. // Crit. Care Med. - 2004. - №1. - Vol. 8. - P. 12-20.

Поступила в редакцию 27.10.05.

THE DYNAMICS OF THE CYTOKINES AS ONE OF PATHOGENETIC FACTORS OF THE SURGICAL SEPSIS WITH MULTI-ORGAN INSUFFICIENCY

V.A. Lazanovich, G.A. Smirnov, V.N. Ishchenko
Vladivostok State Medical University, Vladivostok branch of the Scientific Center of Reconstructive and Regenerative Surgery of the National Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Science, Primorsky Regional Hospital № 1 (Vladivostok)

Summary — Immune changes at surgical patients with a sepsis and multi-organ insufficiency are investigated. It is shown; that the development of the immune deficiency after surgeries are connected to development of a syndrome of system inflammatory reaction, immune regulation changes processes at a level of differentiation of T-helpers. The ratio of γ -interferon and IL-10 at different stages of sepsis is investigated. The interrelation of this parameter c by a various degree of organ dysfunction is shown (used scale SOFA), depending on rонколейкин therapy.

Pacific Medical Journal, 2005, No. 4, p. 50-52.