

**ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВОГО ОТВЕТА И СРБ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ
ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ВЗРОСЛЫХ**

Кожухова Е.А., Рожкова Е.Г., Беляева Т.В.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова

197022 СПб, ул. Л.Толстого, 6/8

Тел. 4997058, +7 905 221 05 98

e-mail: elko35@gmail.com

Резюме. Представлены результаты обследования 142 взрослых больных средней тяжести формой острой кишечной инфекции (преимущественно дизентерией). Уровни ИЛ6, ФНО α (методом ИФА) и СРБ (количественное иммунологическое определение) определяли в периферической крови больных (в динамике инфекции) и здоровых лиц. Выявили разнонаправленность динамики цитокинов и СРБ, а также ассоциации показателей с выраженностью и длительностью клинических проявлений острых диарей.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, ИЛ6, ФНО α , СРБ

**SERUM DINAMICS OF CYTOKINES AND CRP IN ADULT ACUTE DIARRHEAL
INFECTION CASES**

Kozhukhova E.A., Rozhkova E.G., Belyaeva T.V.

St. Petersburg State Medical University. Acad. I.P. Pavlova

Abstract. The paper presents the results on the observation of 142 adult acute diarrheal infection cases (mostly dysentery) with the moderate severity disease course. The detected are the serum level of IL6, TNF α (ELISA method) and CRP (quantity immunological method) in infection dynamics in patients vs healthy persons. The results suggest that there have been different behavior of cytokines as well as of CRP and their level association with severity and duration of some disease symptoms.

Key words: acute diarrheal infections, IL6, TNF α , CRP

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы патогенеза шигеллеза и других острых кишечных инфекции (ОКИ) активно изучаются как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях, однако, результаты неоднозначны, часто противоречивы и трудны для интерпретации. Особенно это касается цитокинового ответа в силу его многофункциональности и нестабильности. При этом динамика таких провоспалительных цитокинов как ФНО α и ИЛ6, контролирующая формирование местной воспалительной реакции и системные клинические проявления [1, 2, 3, 4], в определенной степени отражает состояние резистентности макроорганизма, которое в свою очередь предопределяет течение ОКИ. На определенную связь цитокинового ответа с клиническими проявлениями острой диареи у детей указывает Н.Ю. Жеребцова и др. (2006) [5].

Известно, что среди факторов неспецифической резистентности при остром как и при вялотекущем воспалении центральное место занимает С-реактивный белок (СРБ), который высоко чувствителен к дисфункции эндотелия сосудов, отражает текущий патологический процесс [6] и является ключевым компонентом врожденного иммунитета, включающим после его инициации воспалительный процесс.

Цель исследования. Охарактеризовать динамику уровня ИЛ6, ФНО α и СРБ периферической крови больных ОКИ для выявления их диагностической ценности.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комплексно обследовали 142 больных ОКИ средней тяжести течения (преимущественно дизентерией). Уровни ИЛ6 и ФНО α в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург. Количественное иммунологическое определение человеческого С-реактивного белка в сыворотке крови (тест CRPL2, 0-293 для Интегра – 400) проводили с помощью набора (кассеты) Кобас Интегра, содержащего систему реагентов для диагностики *in vitro*. Исследование проводили в динамике ОКИ: при поступлении (в период разгара) и через 8 дней терапии (в период ранней реконвалесценции).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ SPSS 12 версия. Сравнительный статистический анализ проводили параметрическими и непараметрическими методами. Значимость различий средних значений в независимых выборках оценивали по параметрическому Т-критерию Стьюдента (с учетом допущения о равенстве или неравенстве дисперсий по критерию

Ливиня), непараметрическому критерию Манна – Уитни, в связанных выборках – по критерию Вилкоксона. Значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение колебаний уровней цитокинов в динамике средней тяжести острой дизентерии выявило, что в период разгара заболевания уровень ИЛ6 значительно (в 10 раз) превышал показатель у здоровых лиц {Me (25%;75%): 12,36 (3,70; 19,54) и 1,28 (0,49; 3,04) pg/ml, соответственно, $p = 0,001$ } с дальнейшим ростом к периоду ранней реконвалесценции на фоне стихания клинической симптоматики {Me (25%;75%): 25,88 (12,12; 43,91) и 1,28 (0,49; 3,04) pg/ml, соответственно, $p = 0,001$ }. В то же время у 47,6% больных уровень ИЛ6 как в разгар инфекции, так и в раннюю реконвалесценцию колебался в пределах контрольных значений.

Значимой разницы между средними значениями ФНО α у больных шигеллезом (как при поступлении, так и в раннюю реконвалесценцию) и таковыми в контрольной группе не получили. Однако у 32% больных уровень ФНО α в разгар интоксикации был почти в 10 раз выше контрольного значения {Me (25%; 75%): 60,4 (11,3; 244,4) и 6,2 (2,9; 3,6) pg/ml, соответственно, $p = 0,019$ }. К периоду ранней реконвалесценции у этих пациентов средний уровень ФНО α оказался почти в 5 раз выше, чем у больных с колебаниями показателя в разгар заболевания в пределах нормальных значений {Me (25%; 75%): 13,7 (6,9; 60,8) и 2,9 (0,5; 11,2) pg/ml соответственно, $p = 0,006$ }, однако не отличался от нормы ($p = 0,17$). Средний уровень ИЛ6 в разгар интоксикации в этой группе больных существенно не отличался от значения показателя в контрольной группе {Me (25%;75%): 6,5 (2,8; 46,7) и 2,6 (0,5; 3,0) pg/ml, соответственно, $p = 0,09$ }, но к периоду ранней реконвалесценции более, чем в 10 раз превышал норму {Me (25%; 75%): 27,0 (14,9; 92,8) и 2,6 (0,5; 3,0) pg/ml, соответственно, $p = 0,01$ }. Полученные данные не противоречат результатам исследования З.Г. Тагировой и др. (2010), которые также не выявили зависимости изменений уровня ФНО α от периода и степени тяжести шигеллеза и сделали вывод о дисбалансе иммунной системы по мере нарастания тяжести патологического процесса [7].

Детальное изучение колебаний циркулирующих комплексов (ЦК) показало, что в период реконвалесценции средние значения ФНО α у пациентов с превышающими в разгар инфекции норму значениями ИЛ6 были существенно выше, чем у пациентов, у которых уровень ИЛ6 варьировал в пределах нормальных значений {Me (25%; 75%): 22,40 (6,06; 186,30) и 3,81 (0,53; 11,84) pg/ml, соответственно, $p = 0,009$ }. Существенно эти

две группы больных отличались по продолжительности болезненности кишечника: у пациентов с высокими в период реконвалесценции значениями ФНО α болезненность кишечника определяли дольше, чем у больных с колебаниями показателя в пределах значений у здоровых лиц {Me (25%; 75%): 9,00 (6,75; 10,25) и 6,00 (5,00; 9,00) дней, соответственно, $p = 0,025$ }. У 60% пациентов с превышающим норму уровнем ФНО α в разгар инфекции значение показателя в раннюю реконвалесценцию также было выше максимального значения ФНО α у здоровых лиц. Тогда как среди тех, у которых уровень ФНО α в разгар заболевания колебался в пределах нормальных значений, доля больных с показателями выше максимального контрольного значения в период реконвалесценции составила только 11,5% ($p = 0,038$). В период ранней реконвалесценции шигеллеза выявили прямую корреляционную связь между уровнями ИЛ6 и ФНО α ($r = 0,374$, $p = 0,038$).

Средний уровень СРБ в разгар ОКИ вне зависимости от этиологии в 8 раз превышал пороговое значение нормы ($40,72 \pm 3,88$ мг/л), хотя у 23,7% больных показатель колебался в пределах нормальных значений. К периоду ранней реконвалесценции уровень СРБ находился в пределах нормальных значений уже у 67% больных и составил в среднем $6,17 \pm 1,21$ мг/л. Почти у 32,8% пациентов, однако, уровень СРБ в этот период инфекции все еще оставался повышенным. В группах больных с наличием и отсутствием нормализации уровня СРБ в период ранней реконвалесценции (СРБ2) выявили ожидаемую разницу средних значений СРБ в период разгара заболевания (СРБ1) (табл.1).

Таблица 1

Значения СРБ в разгар ОКИ (СРБ1) у больных с наличием и отсутствием нормализации СРБ в период ранней реконвалесценции (СРБ2)

Показатель	2 группы больных в зависимости от уровня СРБ2:	N	Медиана	Квартили		p
				25	75	
СРБ в период разгара (СРБ1)	Значения СРБ 2 выше нормы	21	61,960	42,105	138,970	0,001
	Значения СРБ 2 в пределах нормы	43	23,270	11,520	55,610	

Больные с отсутствием нормализации уровня СРБ по сравнению с теми, у кого к периоду ранней реконвалесценции выявляли нормальные значения показателя, оказались старше {Me (25%; 75%): 44,50 (30,25;57,50) лет и 27,00 (21,50; 41,00), соответственно, $p = 0,014$ }, исчезновение слабости на фоне этиотропной терапии у них наблюдалось

позднее {Me (25%; 75%): 4,00 (3,75; 5,00) и 3,00 (3,00; 4,00) день этиотропной терапии, соответственно, $p = 0,021$ }. Отсутствие нормализации СРБ значительно чаще выявляли у больных с алкогольной зависимостью по сравнению с теми, кто ее не имел (71,4% и 28,3%, соответственно, $p = 0,034$), а также у больных с патологией дыхательной системы (100,0% и 28,6%, соответственно, $p = 0,01$). Т.к. уровень СРБ высоко чувствителен к дисфункции эндотелия сосудов и отражает текущий патологический процесс (Вельков В.В., 2009) [6], можно предположить определенную диагностическую ценность количественного определения СРБ при ОКИ: отсутствие нормализации уровня показателя в период ранней реконвалесценции должно настораживать в плане прогноза течения заболевания и служить поводом для коррекции дальнейшей тактики лечения.

В группе больных шигеллезом в период разгара заболевания выявили значимую разницу ($p = 0,019$) в уровне СРБ1 в зависимости от значений ИЛ6 (ИЛ6-1). Так, у больных со значениями ИЛ6-1 ниже максимального контрольного значения ($< 17,50$ pg/ml) среднее значение СРБ1 превышало норму в 9,6 раза, составив Me (25%; 75%): 47,8 (18,7; 121,0) мг/л. У пациентов же с высокими значениями ИЛ6-1 ($\geq 17,51$ pg/ml) значения СРБ1 превышали норму в 3,8 раза и составили Me (25%; 75%): 19,2 (6,5; 45,1) мг/л. Отсутствие нормализации ИЛ6 в раннюю реконвалесценцию (ИЛ6-2) оказалось сопряжено с большей длительностью патологического стула {Me (25%; 75%): 9,0 (8,0; 11,0) дней по сравнению с теми, у кого уровень ИЛ6-2 был ниже максимального значения в контрольной группе Me (25%; 75%): 8,0 (6,3; 9,0) дней; $p = 0,035$ }. В то время как средний уровень СРБ в этот период заболевания (СРБ2) в обеих группах уже достиг нормы. У больных с нормализацией уровня СРБ2 (в период ранней реконвалесценции) средний уровень СРБ1 (в разгар заболевания) был существенно ниже, чем у тех, у которых в период реконвалесценции показатель все еще превышал норму {Me (25%; 75%): 27,6 (15,0; 57,1) мг/л и 124,1 (50,6; 142,6) мг/л, соответственно; $p = 0,001$ }. По динамике клинических симптомов и динамике изученных ЦК больные шигеллезом с нормальным и превышающим норму уровнем СРБ2 не имели значимых отличий.

При сравнении уровней ЦК и СРБ у пациентов с лабораторно подтвержденным шигеллезом (48 больных) и пациентов с диагнозом «Клиническая дизентерия» (36 человек) оказалось, что в период разгара заболевания по значениям СРБ, как и по значениям ЦК, группы друг от друга существенно не отличались. Однако в период ранней реконвалесценции у больных лабораторно подтвержденным шигеллезом средний уровень ИЛ6 почти в 2 раза превышал таковой у пациентов с диагнозом «Клиническая дизентерия» {Me (25%; 75%): 24,14 (12,00; 38,51) pg/ml и 13,36 (7,01; 20,54) pg/ml,

соответственно; $p = 0,001$ }. С учетом известной существенной роли ИЛ6 в формировании гуморального иммунитета (Фрейдлин И.С., 1999) [1], вероятно, полученные данные следует принимать во внимание в процессе лабораторной расшифровки ОКИ и с большей осторожностью относиться к диагнозу «Клиническая дизентерия».

В острый период верифицированного шигеллеза уровень СРБ зависел от срока давности инфекции (на более ранних сроках уровень показателя был выше, $r = -0,725$; $p = 0,0001$) и возраста ($r = 0,275$; $p = 0,029$). Доля лиц в возрасте до 50 лет была существенно меньше среди больных с превышающими норму в разгар заболевания значениями СРБ (СРБ1), чем среди пациентов с нормальным уровнем показателя (62,2% и 100,0%, соответственно, $p = 0,021$). Наличие прямой корреляционной связи между уровнем СРБ1 и длительностью патологических примесей в стуле ($r = 0,399$; $p = 0,020$), а также сроком нормализации общего состояния пациента ($r = 0,308$; $p = 0,049$) позволили предположить, что степень повышения СРБ в определенной мере отражает тяжесть воспалительного процесса в толстой кишке. Выявленные средней силы отрицательные корреляции между уровнями СРБ1 и ФНО α 2 ($r = -0,436$), а также между уровнями ИЛ6-1 и СРБ2 ($r = -0,417$), по видимому требует дальнейшего изучения для уточнения роли СРБ и ЦК в патогенезе шигеллеза.

ВЫВОДЫ

1. При средней тяжести течения ОКИ различной этиологии у взрослых больных наблюдается значительная вариабельность динамики провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ6, а также С-реактивного белка периферической крови: средний уровень ИЛ6 в период разгара заболевания в 10 раз превышает средний показатель у здоровых лиц. К периоду ранней реконвалесценции на фоне стихания клинической симптоматики наблюдается дальнейший рост уровня ИЛ6. Почти у половины больных (47,6%), однако, средний уровень ИЛ6 как в период разгара, так и ранней реконвалесценции находится в пределах колебаний значений у здоровых лиц.

При остром шигеллезе в периоде ранней реконвалесценции значения ФНО α значительно варьируют в зависимости от уровня ИЛ6 в разгар заболевания: у пациентов со значениями ИЛ6, превышающими максимальные значения здоровых лиц, средний показатель ФНО α в 7 раз выше, чем у больных с уровнем ИЛ6 в пределах «нормальных» значений.

У больных острым шигеллезом имеет место статистическая ассоциация между клиническими проявлениями и уровнями ФНО α и ИЛ6:

– у пациентов с приростом уровня ИЛ6 в динамике шигеллеза продолжительность болей в животе в 2 раза превышает таковую у больных без прироста показателя;

– более выраженные клинические проявления интоксикации в разгар заболевания наряду с ускоренным исчезновением патологических примесей в стуле отмечаются у больных с приростом значений ФНО α в динамике шигеллеза (по сравнению с пациентами без прироста уровня показателя);

– у больных с уровнем ФНО α в период ранней реконвалесценции, превышающим нормальные значения, отмечается более длительная (в 1,5 раза) продолжительность болезненности кишечника, чем у пациентов со значениями показателя в пределах колебаний значений у здоровых лиц.

У пациентов со средней тяжести шигеллезной инфекцией в период ранней реконвалесценции имеет место прямая корреляционная связь между уровнями ИЛ6 (2) и ФНО α (2).

2. Средний уровень СРБ в разгар ОКИ у взрослых больных в 8 раз превышает пороговое значение показателя. Однако у 23,7% больных в разгар инфекции уровень СРБ не превышает нормальных значений. В период ранней реконвалесценции отчетливая тенденция к нормализации имеет место более чем у половины больных (67,2%).

В период разгара острого шигеллеза у больных со значениями ИЛ6 ниже максимального контрольного значения среднее значение СРБ превышает норму в 9,6 раза, тогда как у пациентов с высокими значениями ИЛ6 в разгар заболевания средние значения СРБ превышают норму только в 3,8 раза.

При верифицированном шигеллезе средний уровень ИЛ6 в период ранней реконвалесценции почти в 2 раза превышает таковой у пациентов с диагнозом «Клиническая дизентерия» ($p < 0,05$), а уровень ФНО α в разгар инфекции различен в зависимости от уровня СРБ: {Me (25%; 75%) 4,4 (0,5; 9,6) pg/ml при значении СРБ выше нормы и 259,5 (223,4; 295,6) pg/ml при нормальном значении СРБ, $p < 0,05$ }.

У больных ОКИ имеет место отрицательная корреляционная связь уровня ФНО α в раннюю реконвалесценцию с уровнем СРБ на высоте интоксикации и сроком исчезновения патологических примесей в стуле. В отличие от ЦК уровень СРБ в острый период шигеллезной инфекции зависит от срока давности заболевания.

Литература

1. Фрейдлин И.С. Кинетика воспаления и иммунного ответа // Медицинская иммунология. – 1999. – Том 1, № 3-4. – С.25 – 26;
2. [Vaisman N.](#), [Leibovitz E.](#), [Dagan R.](#), [Barak V.](#) The involvement of IL-6 and IL-8 in acute invasive gastroenteritis of children. // Cytokine. – 2003. – Vol. 22, № 6. – P. 194 – 197;
3. Chen J., Ng C.P., Rowlands D.K., Xu P.H., Gao J.Y., Chung Y.W., Chan H.C. Interaction between enteric epithelial cells and Peyer's patch lymphocytes in response to Shigella lipopolysaccharide: effect on nitric oxide and IL-6 release // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol.12, № 24. – P. 3885 – 3900;
4. Phalipon A., Sansonetti P.J. Shigella's ways of manipulating the host intestinal innate and adaptive immune system: a tool box for survival? // Immunol. Cell Biol. – 2007. – Vol.85, №2. – P. 119 – 129;
5. Жеребцова Н.Ю. Клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными энтеробактериями у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.07. 14.00.10 / Башкирский государственный медицинский университет. – Уфа, 2006. – 25 с.;
6. Вельков В.В. С-реактивный белок и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2: новые факты и новые возможности для диагностики и стратификации сердечнососудистых рисков / В.В. Вельков // Научно-практический журнал «Клинико-лабораторный консилиум». – 2009. – Т.31, №6. – С. 28 – 33;
7. Тагирова З.Г., Ахмедов Д.Р., Амирова Д.М. Показатели провоспалительных цитокинов у больных шигеллезами // Инфекционные болезни. – 2010. – Т.8, №1. – С.55 – 57.