

УДК 616.126.3-089.819.843:612.017.11

ПРОКАЛЬЦИТОНИН И ИНТЕРЛЕЙКИН 1В КАК МАРКЕРЫ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С ПРОТЕЗИРОВАННЫМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА

Понасенко А.В., Хуторная М.В., Головкин А.С., Кондюкова Н.В.,
Сардин Е.С., Григорьев Е.В.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук,
Кемерово, e-mail: ponasenkoav@list.ru

В настоящее время исследование модели патофизиологического процесса, называемого системным воспалительным ответом, направлено на определение его основных принципов и поиск легко определяемых в медицинской практике маркеров. В нашем исследовании было определены динамические колебания концентраций маркеров острого воспаления – прокальцитонина (ПКТ) и интерлейкина-1 (ИЛ1). В наше исследование включены 110 пациентов с различными проявлениями системного воспалительного ответа в течение раннего послеоперационного периода. Все они прошли через протезирование клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения. Все пациенты имели диагноз «инфекционный эндокардит». Ни один пациент не имел сепсиса после операции. Мы обнаружили, что высокие концентрации интерлейкина-1 β (более 5,0 пг/мл, $p < 0,001$) до операции могут быть ценным маркером прогноза, а уровень прокальцитонина может предсказать осложнения в раннем послеоперационном периоде у больных без системной инфекции.

Ключевые слова: синдром системного воспалительного ответа, прокальцитонин, интерлейкин-1, протезирование клапанов сердца, искусственное кровообращение

PROCALCITONIN AND INTERLEUKIN-1B: MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSES SYNDROM ON PATIENTS AFTER REPLACEMENT HEART VALVES

Ponassenko A.V., Khutornaya M.V., Golovkin A.S., Kondyukova N.V.,
Sardin E.S., Grigoriev E.V.

Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases»,
Siberian Department of Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, e-mail: ponasenkoav@list.ru

Nowadays research of model pathophysiological process called systemic inflammatory response, as directed on the determination of its fundamentals, and the search of easily identifiable markers in medical practice. In our study was to determine the dynamic oscillations of concentrations of markers of acute inflammation: procalcitonin (PCT) and interleukin-1 (IL1). Our investigation included 110 patients with various manifestations of systemic inflammatory response during the early postoperative period. All of them underwent heart valve replacement with cardiopulmonary bypass. All patients had a diagnosis of «endocarditis». No one a patient had not a sepsis after surgery. We found that high concentrations of interleukin-1 β (more than 5,0 pg/ml, $p < 0,001$) before the operation may be a valuable marker of prognosis, and procalcitonin level may predict the complications during the early postoperative period in patients without systemic infection.

Keywords: systemic inflammatory response syndrome, procalcitonin, interleukin-1, replacement heart valves, cardiopulmonary bypass

Увеличение количества кардиохирургических операций на открытом сердце, проводимых для коррекции клапанных пороков различной этиологии, влечет за собой необходимость поиска маркеров прогноза и оценки качества течения раннего послеоперационного периода у данной категории пациентов. Системный воспалительный ответ (СВО) является одним из типовых патофизиологических процессов, направленных на репарацию тканей после массивного повреждения, в том числе и после операций на открытом сердце, проводимых в условиях искусственного кровообращения.

Определение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в настоящее время широко применяется с исследовательской и практической целью.

Другим, широко используемым биохимическим маркером системной воспалительной реакции, является прокальцитонин. Прокальцитонин (ПКТ) традиционно трактуется как маркер развития инфекционного процесса [1, 6], а также индикатор полиорганной недостаточности при осложнённом течении СВО [3, 7]. Однако наибольшую диагностическую ценность представляет только динамическое наблюдение за уровнем этих биологически активных веществ [2].

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилась оценка значимости определения концентраций маркеров острого воспаления: прокальцитонина (ПКТ) и интерлейкина 1 β (ИЛ1 β) в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших операцию по протезированию

клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения.

Материалы и методы исследования

В исследование включены пациенты с верифицированным диагнозом инфекционного эндокардита, подвергшихся оперативному вмешательству на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения в объёме клапанного протезирования на базе ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН г. Кемерово, Россия, с 2010 по 2013 годы.

Критериями включения в группу исследования являлись установленный клинически и инструментально диагноз инфекционного эндокардита, возраст не менее 20 и не более 70 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании; критериями исключения служили: смена диагноза по результатам морфологического исследования удаленных тканей, сочетанные операции, молодой (младше 20 лет) и преклонный (старше 70 лет) возраст, наличие в анамнезе злокачественных новообразований, отказ от участия в исследовании, развитие в послеоперационном госпитальном периоде (до момента выписки) осложненной инфекционной генеза (сепсис и другие похожие состояния).

Диагноз инфекционного эндокардита установлен на основании клинической картины, анамнестических данных и клинико-лабораторных методов исследования (трехкратные посевы гемокультур, данные ЭХО-кардиографии, результаты гистологического исследования удаленных во время операции тканей клапанов сердца).

Всего в группу исследования включено 110 пациентов (71 мужчина (64,5%) и 39 женщин (35,5%). Средний возраст пациентов составил 49 лет (от 20 до 70 лет).

Все пациенты прошли предоперационную подготовку (в том числе курс антибиотикотерапии), находились в «холодном периоде» основного заболевания (степень активности инфекционного эндокардита на момент операции была минимальна), были компенсированы по степени ХСН (не более ИБ стадии по Василенко-Стражеско, ФК ХСН от I до III) и подверглись оперативному вмешательству в объеме протезирования клапана сердца в условиях искусственного кровообращения (ИК). Летальность во всей анализируемой группе составила 3,6% (4 человека). Летальные исходы являлись результатом прогрессирования осложнений синдрома системного воспалительного ответа, развития необратимых вариантов полиорганной недостаточности и зарегистрированы на 12, 13, 15 и 17 сутки после операции.

По характеру течения раннего послеоперационного периода пациенты были разделены на три группы. Наличие СВО в послеоперационном периоде оценивали по критериям R.Bone [4], степень тяжести состояния пациента – по шкале APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) [4], степень органной дисфункции по шкале SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) [9].

1-ю группу (без осложнений) сформировали из 38 (34,6%) пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода – не более двух признаков СВО по Bone R.C., оценка по APACHE II не более 1 балла, SOFA – 0–1 балл. Во 2-ю группу (осложненный СВО) вошли 47 (42,7%) пациентов с клинической картиной осложнённого течения СВО (3 и более критерия по Bone R.C.), APACHE II 2–3 балла в пер-

вые сутки после операции, SOFA – 1–2 балла (проявления компенсированной органной недостаточности, которая разрешилась к 7-м суткам послеоперационного периода). И 25 человек (22,7%) (включая 4-х пациентов с летальным исходом) составили 3-ю группу (СВО с СПОН), характеризующуюся проявлениями СВО и декомпенсированной полиорганной дисфункцией (3 и более признака СВО по Bone R.C., APACHE II 3–4 балла и более 3 баллов по шкале SOFA, в период до 7-х суток после операции).

Кровь забирали из центральной локтевой вены в вакуумные коммерческие пробирки с активатором свёртывания. После отделения сыворотки методом центрифугирования производили аликвотирование в стерильные микроцентрифужные пластиковые пробирки типа «Эппендорф», хранили до проведения исследования в морозильной камере при -70°C . Концентрацию ИЛ1 β и ПКТ в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов «Human-IL1 β » BenderMedSystems (USA) и «Human Procalcitonin» Ray Biotech (USA), предназначенных для научных исследований. Измерение концентраций производилось трёхкратно: 1-я точка контроля – на дооперационном этапе, 2-я в 1-е и 3-я на 7-е сутки после операции. В работе применялся пакет программного обеспечения Statistica 6.0. (StatSoftInc., США Серийный номер: AXXR003E608729FAN10). Статистический анализ проводили непараметрическими методами: Фридмана ANOVA, Вилкоксона, Крускала–Уолиса, Манн–Уитни U-тест. Результаты выражали в виде медианы (ME) и 25 и 27% межквартильных отклонений (25Q; 75Q). Различия приняли считать значимыми при уровне $p < 0,01$.

Результаты исследования и их обсуждение

До операции концентрации ПКТ во всех группах исследования находились на одном уровне ($H = 0,86$, $p = 0,65$). Полученные концентрации отражены в таблице.

Полученные результаты могут свидетельствовать об отсутствии системной инфекции [6] у всех обследованных пациентов на дооперационном этапе наблюдения. Однако активность воспалительного статуса в первой группе в этот момент была ниже. Это отражается на определяемых в дооперационном периоде уровнях ИЛ1 β . Так, во 2-й и в 3-й группах концентрации ИЛ1 β значимо ($p < 0,001$; $p < 0,001$) превышали таковые группы без осложнений.

В дальнейшем динамика уровней ПКТ для 1-й группы характеризовалась значимым ($p = 0,0089$) увеличением концентрации в 1-е сутки по отношению к дооперационному уровню. На 7-е сутки концентрации возвращались к исходным ($p = 0,97$).

Колебания уровней ИЛ1 β в этой группе имели сходный с динамикой ПКТ характер (рисунок). Так, концентрации ИЛ1 β в 1-е сутки после операции значимо ($p < 0,001$) увеличивались, а на седьмые сутки возвращались к исходным значениям ($p = 0,32$).

Концентрации ПКТ, определяемые на всем протяжении периода наблюдения в трёх анализируемых группах, в нг/мл

Группа	До операции	1-е сутки	7-е сутки
Без осложнений ($n = 29$)	0,45 (0,29; 0,63)	0,45 (0,38; 0,52)	0,39 (0,35; 0,52)
Осложненного СВО ($n = 33$)	0,72 (0,41; 1,32)	0,44 (0,40; 0,65)	0,68 (0,46; 0,85)
СВО с СПОН ($n = 16$)	0,38 (0,25; 0,79)	0,44 (0,39; 0,52)	6,07 (3,25; 9,24) */**/**/****

Примечания:

- * – значимые ($p < 0,01$) отличия от группы без осложнений в данное время;
- ** – значимые ($p < 0,01$) отличия от группы осложненного СВО в данное время;
- *** – значимые ($p < 0,01$) отличия от значений в группе до операции;
- **** – значимые ($p < 0,01$) отличия от группы в группе на 1-е сутки.

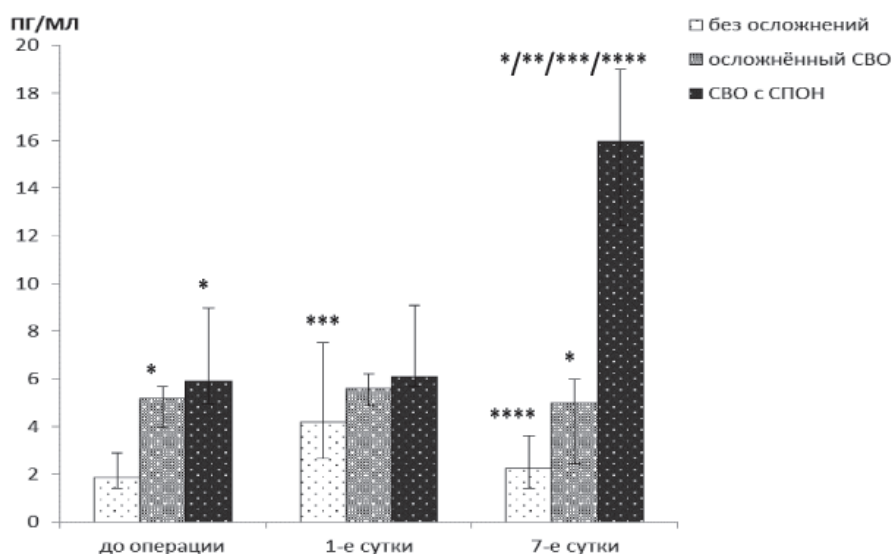


Рис. 1. Динамика ИЛ-1 в раннем послеоперационном периоде, пг/мл.

Примечание: * – значимые ($p < 0,01$) отличия от группы без осложнений в данное время;
 ** – значимые ($p < 0,01$) отличия от группы осложненного СВО в данное время;
 *** – значимые ($p < 0,01$) отличия от значений в группе до операции;
 **** – значимые ($p < 0,01$) отличия от группы в группе на 1-е сутки

При этом известно, что полостная операция и ИК служат факторами индукции синтеза и повышения концентрации ПКТ в плазме крови [8], а изменение продукции ИЛ1 β иммунокомпетентными клетками в сторону увеличения играет ключевую роль в патогенезе формирования воспаления. Соответственно, выявленная в анализируемой группе волнообразная динамика изменений ПКТ и ИЛ1 β , с достоверным приростом в 1-е сутки после операции и возвращением к исходным уровням на 7-е, является показателем фазовости воспаления и закономерна в патогенезе СВО как процесса, направленного на восстановление гомеостаза.

В отношении уровней ПКТ и ИЛ1 β в группе с клиническими проявлениями осложнённого СВО нами было выявлено отсутствие динамических изменений обоих анализируемых параметров на всем протяжении наблюдения. Так, для ПКТ $\chi^2 = 1,27$, $p = 0,52$, а для ИЛ1 β в этой группе $\chi^2 = 3,58$,

$p = 0,17$ (5,18 (3,96; 5,57) пг/мл, 5,69 (5,13; 6,35) пг/мл и 5,02 (2,47; 5,86) пг/мл в хронологическом порядке.

Отсутствие лабораторных данных за развитие воспалительной реакции в 1-е сутки послеоперационного периода у этих пациентов позволяет предположить неадекватность иммунного ответа, его анергию, что находит подтверждение в клинических проявлениях и затяжном характере течения воспалительного ответа.

В группе с СПОН в первые сутки после операции ПКТ и ИЛ1 β оставались на уровне, определяемом до операции ($p = 0,093$ и $p = 0,81$ соответственно). На седьмые сутки определялось значимое ($p = 0,0051$) 9-кратное увеличение концентраций ПКТ с 0,39 (0,35; 0,52) мг/мл до операции и 0,68 (0,46; 0,85) мг/мл в 1-е сутки до 6,08 (3,25; 9,24) мг/мл). Однако концентрации ПКТ не достигали уровней наблюдаемых при септических состояниях (более

25 мг/мл) [1]. Сходная динамика отмечалась и для концентраций ИЛ1 β . Так, в первые сутки уровень ИЛ1 β не превышал дооперационный (6,12 (5,67;9,08) пг/мл, $p = 0,81$), а на седьмые сутки значимо ($p = 0,005$) возрос. Прирост концентраций ИЛ1 β был трёхкратным по отношению к концентрациям до операции и находился в диапазоне 15,96 (12,45; 18,98) пг/мл.

Сопоставляя концентрации, определяемые в разных группах, определили, что уровни ИЛ1 β имели значимые различия на всем протяжении послеоперационного периода ($H = 26,18$, $< 0,0001$ на дооперационном этапе, $H = 7,33$, $p = 0,026$ в 1-е сутки после операции и $H = 34,87$, $p < 0,0001$ на 7-е сутки). При этом в 1-й группе концентрации были самыми низкими ($p < 0,0001$, $p = 0,012$, $p < 0,0001$ относительно второй группы и $p < 0,0001$, $p = 0,011$, $p = 0,0018$, $p < 0,0001$ относительно группы со СПОН, соответственно трем временным точкам наблюдения). Тогда, как отличия в концентрациях между группой с осложнённым СВО и группой со СПОН наблюдались только на седьмые сутки ($p < 0,0001$).

Отсутствие разницы в уровнях ПКТ между всеми группами в 1-ю точку наблюдения ($H = 0,86$, $p = 0,65$) позволяет предположить, что пациенты этих групп до операции находились в одинаковом противoinфекционном статусе. Достоверное отличие в определяемых концентрациях мы наблюдали на 7-е сутки, когда уровни ПКТ в группе СВО с СПОН в 16 раз превысили концентрации в группе без осложнений и в 14 раз – в группе с осложнённым СВО ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$ в обоих случаях).

Выводы

Определение уровней ПКТ и ИЛ1 β в динамике и анализ колебаний концентраций этих анализов в раннем периоде у пациентов с ИЭ после протезирования клапанов сердца в условиях ИК имеют прогностическую значимость в мониторинге течения СВО.

Информационную ценность представляет определение концентраций ИЛ1 β более 5,0 пг/мл на этапе обследования до проведения хирургического лечения, а также отсутствие положительной динамики данного маркера в 1-е сутки после операции.

Величина уровня концентраций ПКТ в первые сутки после операции у пациентов без системной инфекции не достигает критических значений. Однако одновременное определение высоких, относительно уровней дооперационного периода, уровней как ПКТ, так и ИЛ1 β имеет прогностическое значение в отношении формирования неконтролируемого системного воспалительного ответа с последствиями в виде органических дисфункций.

Список литературы

1. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса / Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич, Е.Б. Гельфанд, Т.Б. Бражник, Н.А. Сергеева // *Инфекции в хирургии*. – 2007. – № 5 (1). – С. 9–15.
2. Цилина С.В., Говорова Н.В., Долгих В.Т. Клиническая значимость показателей ССВО, лейкоцитарного индекса интоксикации и прокальцитонинового теста в диагностике гнойно-деструктивного пиелонефрита беременных // *Анестезиология и реаниматология*. – 2008. – № 3. – С. 29–31.
3. Вельков В.В. Прокальцитонин і С-реактивный білок у сучасній лабораторній діагностиці // *Лабораторна Діагностика*. – 2010. – № 2 (52). – С. 39–76.
4. APACHE II: A severity of disease classification system / W.A. Knaus, E.A. Draper, D.P. Wagner, J.E. Zimmerman // *Crit Care Med.* – 1985. – № 13. – P. 818–29.
5. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra, R.P. Dellinger, A.M. Fein, W.A. Knaus R.M. Schein, W.J. Sibbald // *Society of Critical Care Medicine. Chest.* – 1992. – № 10(6). – P. 1644–1655.
6. Gendrel D., Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection // *Pediatr Infect Dis J.* – 2000. – № 19 (8). – P. 679–687.
7. Plasma procalcitonin sepsis and organ failure / H. Yukioka, G. Yoshida, S. Kurita, N. Kato // *Ann. Acad. Med. Singapore.* – 2001. – № 30 (5). – P. 528–531.
8. Schuetz P., Albrich W., Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future // *BMC Med.* – 2011. – № 22 (9). – P. 107–109.
9. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine / J-L. Vincent, R. Moreno, J. Takala, S. Willatts, A. De Mendonça, H. Bruining, C.K. Reinhart, P.M. Suter, L.G. Thijs // *Intensive Care Med.* – 1996. – № 22(7). – P. 707–10.

References

1. Gelfand B.R., Burnevich S.Z., Gelfand E.B., Brazhnik T.B., Sergeeva N.A., *Infekcii v hirurgii*, 2007, no. 5 (1), pp. 9–15.
2. Cilina S.V., Govorova N.V., Dolgih V.T., *Anestezilogija i reanimatologija*, 2008, no. 3, pp. 29–31.
3. Velkov V.V., *Laboratorna Diagnostika*, 2010, no.2 (52), pp. 39–76. APACHE II: A severity of disease classification system / W.A. Knaus, E.A. Draper, D.P. Wagner, J.E. Zimmerman // *Crit Care Med.*, 1985, no. 13, pp. 818–29.
4. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E., *Crit Care Med.*, 1985, no. 13, pp. 818–29.
5. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A. Schein R.M., Sibbald W.J., *Society of Critical Care Medicine. Chest*, 1992, no. 10(6), pp. 1644–1655.
6. Gendrel D., Bohuon C., *Pediatr Infect Dis J*, 2000, no.19 (8), pp. 679–687.
7. Yukioka H., Yoshida G., Kurita S., Kato N., *Ann. Acad. Med. Singapore*, 2001, no. 30 (5), pp. 528–531.
8. Schuetz P., Albrich W., Mueller B., *BMC Med.*, 2011, no. 22 (9), pp. 107–109.
9. Vincent J-L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G., *Intensive Care Med.*, 1996, no. 22(7), pp. 707–10.

Рецензенты:

Лисаченко Г.В., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии, ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава Российской Федерации, г. Кемерово;

Коростелёв А.А., д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии и клинической иммунологии, ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава Российской Федерации, г. Кемерово.

Работа поступила в редакцию 03.04.2014.