3. Кошман, Г. А. Корригирующий латеральный артрориз подтаранного сустава для лечения нефиксированной формы плоскостопия у детей : автореферат на соискание ученой степени кандидат медицинских наук: 14.01.15 – травматология и ортопедия / Г. А. Кошман ; Гродненский государственный медицинский университет. – Гродно, 2017. – 20 с.

УДК 616.94-074:616.9-092:579.852.13

М. А. Сегень-Шульга

Научные руководители: д.м.н., профессор Р. Э. Якубцевич, ассистент кафедры А. В. Лемеш

Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет» г. Гродно, Республика Беларусь

РОЛЬ ИЛ-6 И ИЛ-8 В СИСТЕМНОМ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ОТВЕТЕ ПРИ ЭКЗОТОКСИНЕМИИ CLOSTRIDIUM DIFFICILE У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Введение

Диарея – распространенная проблема у тяжелобольных пациентов независимо от заболевания, потребовавшего госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ). Инфекция *Clostridium difficile* (CDI) является наиболее распространенной инфекционной причиной диареи в ОИТ. *Clostridium difficile* вызывает диарею путем секреции экзотоксинов в желудочно-кишечном тракте. Токсин А вызывает нейтропильную инфильтрацию и повреждение слизистой оболочки толстой кишки. Токсин В оказывает аналогичное разрушительное воздействие на слизистую оболочку толстой кишки, но, по-видимому, примерно в 10 раз более цитотоксичен, чем токсин А [1]. Исследования показали, что регуляция кишечной флоры и сывороточных воспалительных факторов может улучшить терапевтический эффект вмешательств. При заболеваниях кишечника провоспалительные цитокины и противовоспалительные факторы играют ключевую роль в патогенезе [2]. ИЛ-6 – это провоспалительный цитокин с плейотропным действием. ИЛ-6 является одним из основных факторов, регулирующих защитные механизмы организма. Вместе с ИЛ-1β он инициирует и усиливает воспалительный процесс в толстой кишке благодаря своим свойствам стимулировать секрецию других воспалительных медиаторов (например, ИЛ-8 и эйкозаноидов) [3]. IL-8 вызывает активацию нейтрофилов периферической крови, которые мигрируют к очагу инфекции, способствуя устранению патогенов. IL-8 считается важным медиатором острого нейтрофил-опосредованного воспаления как *in vivo*, так и *in vitro* [4].

Цель

Провести сравнительный анализ уровня клостридиальных токсинов, IL-6 и IL-8 в плазме у пациентов в критическом состоянии, у которых развилась антибиотик-ассоциированная диарея.

Материал и методы исследования

Проведен лабораторный скрининг 40 пациентов отделения интенсивной терапии, у которых на фоне антибактериальной терапии развилась антибиотик-ассоциированная диарея. Материалы для исследования (кровь) набирались в первый день клинического проявления заболевания.Количественное определение уровней IL-6 и IL-8 в сыворотке крови проводили методом твердофазного «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов реагентов (Human IL-6 ELISA Kit, Cat. № EH0205; Human IL-8 ELISA Kit, Cat. № EH0205). Постановку анализа осуществляли согласно инструкции

производителя. Интенсивность окрашивания конечного продукта, пропорциональную концентрации определяемых белков, измеряли на фотометре для микропланшетов HiPo MPP-96. Построение калибровочной кривой и расчет концентрации проводили с использованием программного обеспечения анализатора. Уровень токсина А (TcdA) и токсина В (TcdB) *Clostridium difficile* в сыворотке крови определяли аналогичным методом («сэндвич»-ИФА) с применением наборов реагентов (Human Clostridium Difficile Toxin A ELISA, Toxin B ELISA). Учет результатов осуществляли на иммуноферментном анализаторе Sunrise TECAN. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 12.0 для Windows, используя методы описательной и аналитической статистики.

Результаты исследования и обсуждение

Анализ полученных данных выявил выраженную вариабельность концентраций показателей. Уровень TcdA варьировал от 34,4 до 1482,1 нг/л, среднее значение составило 415,4±385,8 нг/л. При этом медиана (223,3 нг/л) оказалась существенно ниже средней арифметической, а 95% доверительный интервал средней (306,1–521,8 нг/л) указывает на статистическую значимость полученной оценки. Средний уровень токсина В составил 1715,6±1449,9 нг/л. Медиана (1169,1 нг/л) также была ниже среднего значения, что свидетельствует о смещении распределения в сторону более низких концентраций. Концентрация ИЛ-6 варьировала в широких пределах: от 13,19 до 312,09 нг/л. Медиана уровня ИЛ-6 составила 37,92 [25,50; 76,24] нг/л. Диапазон концентраций ИЛ-8 составил от 20,59 до 630,77 нг/л. Медианное значение находилось на уровне 37,18 [30,52; 54,50] нг/л. Зафиксирована сильная прямая корреляционная связь между концентрациями токсина А и токсина В ($r = 0,842$; $p<0,05$). Данный результат закономерен, так как продукция обоих токсинов является частью патогенеза *C. difficile*, и их повышение часто происходит параллельно. Установлено, что уровень IL-6 имеет статистически значимые положительные связи: с токсином А ($r=0,404$; $p<0,05$), с токсином В ($r=0,345$; $p<0,05$) и с интерлейкином-8 (ИЛ -8) ($r=0,761$; $p<0,05$). Это позволяет предположить, что ИЛ-6 является ключевым маркером воспалительного ответа, ассоциированным с присутствием как токсинов А и В, так и с активацией других провоспалительных цитокинов (ИЛ-8). Чем выше концентрация токсинов, тем значительнее, вероятно, выработка ИЛ-6. ИЛ-8 продемонстрировал значимую связь только с ИЛ-6 ($r=0,761$, $p<0,05$). Связи ИЛ-8 с токсинами А и В оказались статистически незначимыми ($p>0,05$), несмотря на то, что с токсином А коэффициент корреляции был положительным, но слабым ($r = 0,157$). Это может указывать на то, что повышение ИЛ-8 в данной выборке является частью общего воспалительного каскада, но напрямую с токсинемией может быть связано опосредованно – через ИЛ-6.

Выводы

Уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 тесно взаимосвязаны между собой. При этом ИЛ-6, в отличие от ИЛ-8, демонстрирует значимые положительные корреляции с концентрациями токсинов А и В, что подтверждает его роль как системного маркера, отражающего тяжесть токсин-ассоциированного воспаления при инфекции *C. difficile*.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Riddle, D. J. Clostridium difficile Infection in the Intensive Care Unit / D. J. Riddle, E. R. Dubberke // Infectious Disease Clinics of North America. – 2009. – Vol. 23, No. 3. – P. 727–743. – DOI: 10.1016/j.idc.2009.04.011.

2. Viswanathan, V. K. Clostridium difficile infection: an overview of the disease and its pathogenesis, epidemiology and interventions / V. K. Viswanathan, M. J. Mallozzi, G. Vedantam // Gut Microbes. – 2010. – Vol. 1, № 4. – P. 234–242.

3. Role of Serum Interleukin-6, Interleukin-1β and Interleukin-10 in Assessment of Disease Activity and Nutritional Status in Patients with Inflammatory Bowel Disease / A. Krawczyk, J. Strzelczyk, B. Krawczyk [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12, No. 18. – Article 5956. – DOI: 10.3390/jcm12185956.

4. Avram, H. The Diagnostic and Prognostic Role of Interleukin 6 and Interleukin 8 in Childhood Acute Gastroenteritis – A Review of the Literature/ H. Avram, M.-A. Opris, V. Sas // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, No. 14. – Article 7655. – DOI: 10.3390/ijms25147655.