Плужникова, Наталья Андреевна. Иммунологические показатели как факторы прогноза развития гнойных осложнений и сепсиса у онкологических больных : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.12 / Плужникова Наталья Андреевна; [Место защиты: ГУ "Российский онкологический научный центр РАМН"].- Москва, 2013.- 187 с.: ил.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР

имени Н.Н.Блохина»

РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

На правах рукописи

04201363999

ПЛУЖНИКОВА НАТАЛЬЯ АНДРЕЕВНА

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАК ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И СЕПСИСА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

14.01.12- онкология

14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор М.В. Киселевский, доктор медицинских наук Е.Г. Г ромова

Москва -2013

Содержание

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ 5

ВВЕДЕНИЕ 8

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 13

1.1. Актуальность проблемы в онкологии 14

1.2. Общее понятие о системной воспалительной реакции и сепсисе 16

1.3. Патогенез системной воспалительной реакции и сепсиса 22

1.3.1. Провоспалительные цитокины 26

1.3.2. Противовоспалительные цитокины 28

1.3.3. Медиаторы воспаления нецитокиновой природы 29

1.4. Иммунопатогенез системной воспалительной реакции и сепсиса 32

1.5. Диагностика системной воспалительной реакции и сепсиса,

проблема маркеров 40

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 50

2.1. Список использованых материалов 50

2.2. Список использованного оборудования 50

2.3. Дизайн исследования 51

2.4. Клиническая характеристика больных 51

2.5. Методы исследования 58

2.6. Методы оценки прогностической значимости и риска развития

осложнений 65

2.7. Методы статистической обработки 67

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ 69

ГЛАВА 3. Исследование динамики липополисахарида (EPS), LPS- связывающего белка (LBP) и растворимой формы CD 14 (sCD14) в периоперационном периоде 69

3.1. Динамика концентрации липополисахарида (LPS) 69

3.2. Динамика концентрации LPS-связывающего белка (LBP) 72

3.3. Динамика концентрации растворимой формы CD14 (sCD14) 74

з

3.4. Выявление корреляционной взаимосвязи исследуемых

показателей 77

ГЛАВА 4. Исследование цитокинового профиля в периоперационном периоде 78

4.1. Динамика моноцитарного хемокина 1 (МСР-1) 90

ГЛАВА 5. Выявление корреляционной взаимосвязи исследуемых

показателей 94

ГЛАВА 6. Исследование динамики иммуноглобулинов

в периоперационном периоде 96

6.1. Иммуноглобулин А 96

6.2. Иммуноглобулин G 97

6.3. Иммуноглобулин М 98

ГЛАВА 7. Исследование клеточного звена иммунитета

в периоперационном периоде 100

7.1. Особенности фенотипа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы

крови 100

7.1.1. Особенности фенотипа гранулоцитов и относительное

содержание CD1 la, GDI lb, CD11с и CD95 104

7.1.1.1. Относительное содержание CD 11а 107

7.1.1.2. Относительное содержание CD1 lb 108

7.1.1.3. Относительное содержание CD 11с 109

7.1.1.4. Относительное содержание CD95 112

7.1.2. Особенности фенотипа моноцитов и относительное содержание

CD 11 a, CDllb, CDllc, CD95 HCD16 116

7.1.2.1. Относительное содержание CD1 la 118

7.1.2.2. Относительное содержание CD1 lb 120

7.1.2.3. Относительное содержание CD11с 121

7.1.2.4. Относительное содержание CD95 122

7.1.2.5. Относительное содержание CD16 123

7.1.3. Особенности фенотипа лимфоцитов и относительное

содержание субпопуляций лимфоцитов 126

7.1.3.1. Относительное содержание CD95 128

7.1.3.2. Цитотоксические лимфоциты 129

7.1.3.3. Т-хелперные лимфоциты 131

7.1.3.4. Т-регуляторные лимфоциты 135

7.1.3.5. Натуральные киллеры 136

7.1.3.6. В-лимфоциты 136

ГЛАВА 8. Выявление корреляционной взаимосвязи исследуемых

показателей 138

ГЛАВА 9. Исследование функциональной активности лейкоцитов крови.. 139

9.1. Цитотоксическая активность натуральных киллеров 139

9.2. Фагоцитарная активность нейтрофилов 142

9.3. Метаболическая активность нейтрофилов (НСТ-тест) 146

ГЛАВА 10. Оценка базальной и стимулированной продукции цитокинов.. 150

10.1. Оценка продукции IL-6 150

10.2. Оценка продукции IL-8 151

10.3. Оценка продукции IL-18 153

ГЛАВА 1 1. Выявление корреляционной взаимосвязи исследуемых

показателей 155

ГЛАВА 12. Оценка прогностической значимости иммунологических показателей и относительного риска развития осложнений 156

12.1. Выявление прогностической значимости 156

12.2. Оценка относительного риска развития гнойных осложнений

и сепсиса 163

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 165

ВЫВОДЫ 179

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 181

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 183

ВЫВОДЫ:

* В группе онкологических пациентов с гнойными осложнениями и сепсисом на дооперационном этапе и в первые сутки после оперативного вмешательства уровень бактериального эндотоксина достоверно превышает таковой у группы онкологических пациентов без послеоперационных осложнений.
* В сыворотке крови онкологических больных с гнойными осложнениями на всем протяжении периоперационного периода значительно (в 3 - 5 раз) повышена концентрация растворимой формы рецептора моноцитов (sCD14) по сравнению с группой онкологических пациентов без послеоперационных осложнений.
* В группе онкологических пациентов с неблагоприятным течением раннего послеоперационного периода отмечено повышенное содержание в сыворотке крови IL-6, IL-8, IL-18 и МСР-1 как на дооперационном этапе, так и в раннем послеоперационном периоде, по сравнению с онкологическими пациентами без осложнений. Особенностей динамики сывороточных уровней иммуноглобулинов в обследуемых группах онкологических пациентов не выявлено.
* У онкологических больных с сепсисом на завершающем этапе операции отмечены максимальные значения противовоспалительного цитокина IL-10 (400,79 пг/мл) по сравнению с группой онкологических больных с гнойными осложнениями (150,91 пг/мл) и без таковых (82,29 пг/мл).
* У онкологических пациентов с осложнениями в послеоперационном периоде отмечено достоверно повышенное содержание активных популяций CD66b+CD 1 1 с+-гранулоцитов в 1,5 раза с показателями функциональной активности ФИ = 80 - 90%, и ФЧ = 40 - 50 шт; CD14+CD16+ моноцитов в 2 раза и увеличение количества CD3- CD16+CD56+-NK-клеток (ИЦА = 80 - 90%) по сравнению с группой онкологических пациентов без осложнений. В группе онкологических

больных с сепсисом зарегистрировано снижение в 4 раза доли CD95+- лейкоцитов крови.

* Наиболее прогностически ценными маркерами развития гнойных осложнений и сепсиса у онкохирургических пациентов при определении за 24 часа до оперативного вмешательства являются IL-6 и МСР-1 (прогностическая значимость - 100%). На первые сутки после операции предикторной значимостью обладал IL-18 в сыворотке крови (свыше 80%). Бактериальный липополисахарид показал высокую степень значимости при одномоментном определении как на дооперационном этапе, так и на первые сутки после операции (более 80%). Для прогноза сепсиса у онкологических пациентов критичным показателем на дооперационном этапе является повышенный сывороточный уровень sCD14 (более 5мкг/мл) ПЗ(+)=89,50%.
* Относительно показателей клеточного иммунитета наиболее значимым в качестве прогноза развития гнойных осложнений и сепсиса у онкологических пациентов является повышенное абсолютное содержание натуральных киллеров (более 0,4\* 10л9кл/л) ПЗ(+)=81,80%. А также величина общего процента С066Ь+СБ95+-клеток у данной категории больных при определении на первые сутки после оперативного вмешательства ПЗ(+)=90%.