

Частота травматизации различных частей тела погибших с учетом гендерной принадлежности нападавших (вооруженные и невооруженные нападавшие)

Травмированная часть тела ЖФА	Число случаев		Гендерная принадлежность нападавших			
	Всего (1935)	%	Мужчина (1286)	%	Женщина (649)	%
Голова	1211	62,58	808	62,83	403	62,1
Нижние конечности	374	19,33	257	19,98	117	18,03
Верхние конечности	738	38,14	456	35,46	282	43,45
Шея	49	2,53	37	2,88	12	1,85
Туловище	372	19,22	281	21,85	91	14,02
Итого	2744		1839		905	

по морфологическим признакам не подходят под версию, представленную следствием, является улучшение качества экспертиз [3]. Соответствие экспертиз современным требованиям в настоящее время рассматривается как один из важнейших показателей состояния судебно-медицинской службы [8]. Полученные данные также являются очередным подтверждением важной роли математической обработки в исследовании травм от действия ТТП и о целесообразности использованной судебно-медицинской тактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Белых А.Н.* Характеристика травм шеи, груди, живота и области таза, информативных для происхождения повреждений от ударов стопой обутой ноги или в результате падения (по данным судебно-медицинской экспертизы) // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики. – Новосибирск, 2001. – Вып. 6. – С. 132–133.
2. *Демографический* ежегодник России. – М., 2005. – 595 с.
3. *Загрядская А.П.* Определение орудия травмы при судебно-медицинском исследовании колото-резанного ранения. – М.: Медицина, 1968. – 152 с.
4. *Ильин Е.П.* Дифференциальная психофизиология мужчин и женщин. – СПб.: Питер, 2006. – 544 с.
5. *Карамов С.* Оружие ушу. Практика владения традиционным китайским оружием. – М.: Гранд, 2000. – 387 с.
6. *Куликов С.Н.* Судебно-медицинская оценка отдельных повреждений стопы в формировании экспертных версий их происхождения // Судебно-медицинская экспертиза. – М., 1996. – Т. 39. № 4. – С. 12–13.
7. *Сепетлиев Д.* Статистические методы в научных медицинских исследованиях / Пер. с болгарского. – М.: Медицина, 1968. – 419 с.
8. *Тагаев Н.Н.* Судебная медицина. – Харьков: Факт, 2003. – 1253 с.

УДК 616.5-002:615.37

ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ДЕРМАЛЬНЫМИ АНГИИТАМИ

© Сальникова И.Ю., Юдина С.М.

**Кафедра клинической иммунологии и аллергологии
Курского государственного медицинского университета, Курск**E-mail: my-listik@mail.ru

Проанализированы особенности клинического течения и иммунного статуса больных дермальным ангиитом. Выявлены особенности иммунного статуса пациентов, характеризующиеся повышением содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β – в 2,9 раза, ФНО α – в 3,6 раза, ИЛ-8 – в 7,2 раза, ИФН- γ – в 4,8 раза), снижением уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у 70% пациентов в 4,4 раза. Это сочеталось со значительным увеличением в сыворотке крови факторов врожденного иммунитета: α -дефензинов (HNP 1-3) – в 45,9 раза и метаболитов оксида азота – в 3,3 раза по сравнению с донорами. Проведена оценка эффективности экстракорпоральной иммунофармакотерапии в комплексном лечении больных дермальными ангиитами, показавшая более быстрое устранение симптомов заболевания, нормализацию иммунологических показателей и уменьшение частоты рецидивов в 2,9 раза по сравнению с пациентами, получавшими только традиционное лечение.

Ключевые слова: дермальные ангииты, иммунный статус, экстракорпоральная иммунофармакотерапия.

IMMUNE DISORDERS AND THEIR CORRECTION IN PATIENTS WITH DERMAL ANGIITIS*Salnikova I.Yu., Yudina S.M.***Immunology & Allergology Department of the Kursk State Medical University, Kursk**

The features of clinical signs and immune status of patients with dermal angiitis were analyzed. The peculiarities of immune status of patients are characterized by increased level of pro-inflammatory cytokines in blood serum (IL-1 β – in 2.9 times, TNF- α – in 3.6 times, IL-8 – in 7.2 times, IFN – in 4.8 times), decreased level of anti-inflammatory cytokine IL-10 in 70% of patients in 4.4 times. This changes were combined with significant increasing of innate immunity factors in blood serum: α -defenzines (HNP – 1-3) in 45.9 times and nitric oxide's metabolites in 3.3 times, comparing with donors. Evaluation of extracorporeal immunopharmacotherapy effectiveness showed more quick symptoms' removal, immune datas' normalization and reduction of recidives' frequency in 2.9 times, comparing with patients, receiving traditional therapy.

Keywords: dermal angiitis, immune status, extracorporeal immunopharmacotherapy.

Проблема изучения дермальных ангиитов в последние годы приобретает особую актуальность, что связано с их распространением и тяжелым рецидивирующим течением [7, 10]. До настоящего времени некоторые вопросы этиологии и патогенеза заболевания остаются недостаточно изученными. Тем не менее большинство исследователей сходятся во мнении об определяющей роли хронической инфекции и повышенной чувствительности к лекарственным препаратам в развитии васкулитов кожи [4, 5].

Определенная роль отводится наследственной предрасположенности, обусловленной дефектом иммунного ответа и измененной реактивностью стенки сосудов, о чем свидетельствуют описания семейных случаев ангиитов кожи [9, 11].

Большинством отечественных и зарубежных авторов в настоящее время считаются признанными два механизма развития иммунопатологических реакций при ангиитах кожи: лейкоцито-кластический (иммунокомплексный) и лимфомоноцитарный (типа ГЗТ) [6, 11, 12]. При лейкоцито-кластическом варианте повреждение стенки сосуда развивается в результате отложения в ней циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК),

активации системы комплемента, образования анафилотоксинов, миграции полиморфноядерных лейкоцитов в очаг воспаления с высвобождением лизосомальных энзимов. При лимфомоноцитарном варианте, сопровождающемся активацией иммунного ответа I типа, воспаление сосудистой стенки опосредуется провоспалительными цитокинами (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ) и цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Недостаточное знание этиологических факторов и механизмов развития дермальных ангиитов определяет трудности их лечения. В связи с чем остаются актуальными дальнейшее изучение роли иммунных механизмов в патогенезе дермальных ангиитов и разработка эффективных методов лечения.

Целью работы явилась оптимизация комплексного лечения больных дермальными ангиитами путем применения экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ
ИССЛЕДОВАНИЯ**

Под нашим наблюдением были 94 больных с дермальными ангиитами в возрасте от 25 до 60

лет, находившихся на лечении в аллергологическом отделении областной клинической больницы г. Курска в период с 2005-го по 2010 гг.

Обследование пациентов проводилось до и после лечения и включало клинический минимум, коагулограмму, протеинограмму, определение острофазовых белков сыворотки крови, биопсию кожного лоскута.

Для объективизации клинического течения заболевания нами была разработана шкала балльной оценки выраженности основных симптомов заболевания. Степень тяжести интоксикационного синдрома учитывали по выраженности лихорадки, головной боли, слабости, недомогания. Кожный синдром оценивался по распространенности сыпи, выраженности геморрагического компонента и зуда.

Оценка иммунного статуса включала определение фенотипа лимфоцитов периферической крови: Т-хелперов (CD3+CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), В-лимфоцитов (CD3-CD19+), натуральных киллеров (CD3-CD16/56+), экспрессию активационных молекул (CD3+HLA-DR+) методом лазерной проточной цитофлуориметрии на проточном цитофлуориметре «Cytomics FC 500» (Bekman Coulter, США). Содержание цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО α , ИФН- γ) в сыворотке крови исследовали методом ИФА с набором реагентов ООО «Цитокин», Санкт-Петербург и ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск. Концентрацию иммуноглобулинов А, М, G определяли методом ИФА (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург). ЦИК в периферической крови больных определяли методом осаждения иммунных комплексов ПЭГ. Содержание метаболитов оксида азота (NO) в сыворотке крови оценивали спектрофотометрическим методом по суммарной концентрации нитратов и нитритов с помощью реактива Грисса [2]. Определение α -дефенинов (HNP 1-3) производилось сэндвич-методом ИФА с набором реагентов ЗАО «БиоХимМак» (Москва). Для определения показателей, принимаемых за физиологическую норму, были обследованы 20 здоровых доноров (средний возраст 35,1 $\pm$ 2,1 лет).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с учетом формы распределения изучаемого показателя с использованием параметрических и непараметрических методов с помощью программного комплекса Statistica 6.0. Достоверность статистических различий средних арифметических величин сравниваемых параметров оценивали по расхождению границ доверительных интервалов при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных пациентов женщин было 77,7%, мужчин – 22,3%. Средний возраст больных составил 44,6 $\pm$ 6,9 года. Хронические воспалительные заболевания в анамнезе имели место у 95,7% пациентов. Следует отметить, что у 30% больных заболеванию предшествовали инфекции (ОРВИ, герпетическая инфекция, ангина, бактериальный эндокардит, обострение хронического тонзиллита). У 37,5% больных клиника дермальных ангиитов появилась на фоне приема лекарственных препаратов (эритромицин, зифактор, амикацин, ципролет, линкомицин, цефазолин, цефабол, цефотаксим, парацетамол, аспирин, амитриптилин, диане 35, БАД). Причинный фактор не удалось выяснить у 32,5% пациентов. Замечено, что у 76,8% пациентов аллергоанамнез был не отягощен.

У 47,9% больных заболевание начиналось с симптомов умеренной и выраженной интоксикации: головной боли, слабости, повышения температуры тела до 38 $^{\circ}$ C, артралгий. У остальных пациентов отмечалась незначительная интоксикация, проявлявшаяся слабостью, недомоганием, артралгиями.

В клинической картине наблюдалось преобладание генерализованной сыпи (в 87,2% случаев) с первичной локализацией преимущественно в области верхних и/или нижних конечностей. У большинства больных (68,3%) был полиморфный характер высыпаний, у 58,6% - с геморрагическим компонентом. Умеренный кожный зуд наблюдался у 51,3 % больных, чувство жжения испытывали 8,42%.

В общем анализе крови у 16,7% больных был выраженный лейкоцитоз со сдвигом влево. Процентное содержание лимфоцитов у 7,1% больных было на верхней границе нормы, у 4,8% - превышало 37%. Кроме того, у 9,5% больных отмечено увеличение уровня эозинофилов в крови. Ускорение СОЭ наблюдалось лишь у 2,4% больных. Уровень общего белка в сыворотке крови всех пациентов был в пределах нормальных значений (78,1 $\pm$ 3,72 г/л). У ряда больных отмечалось повышение биохимических маркеров воспаления в сыворотке крови. Так, повышение уровня серомукоида (до 0,32 $\pm$ 0,09) наблюдалось у 30,9% больных, сиаловых кислот в 30% случаев (до 0,25 $\pm$ 0,02), сочетанное увеличение их было выявлено у 13,3% больных. С-реактивный протеин обнаруживался в 26,2% случаев. Следует отметить, что у 19% пациентов выявлены высокие титры ревматоидного фактора (1:320).

При оценке полученных результатов фенотипирования лимфоцитов выявлено незначительное

(на 11%) увеличение количества Т-лимфоцитов CD3+CD4⁺ фенотипа (до $48,47 \pm 7,44\%$), что, вероятно, можно объяснить не относительным увеличением этих клеток, а дисбалансом субпопуляций Th1 и Th2-лимфоцитов в сторону преобладания Th2-клеток. Кроме этого, констатировано увеличение относительного количества цитотоксических Т-лимфоцитов CD3+CD8⁺ - фенотипа в 1,4 раза (до $32,638 \pm 8,28\%$) по сравнению с группой здоровых доноров. В связи с чем можно предположить, что у части обследованных больных ключевую роль в повреждении сосудистой стенки играли клеточноопосредованные механизмы с участием ГЗТ. Следует также отметить увеличение количества CD3+HLA-DR⁺ - клеток в 2,4 раза (до $12,16 \pm 4,78\%$) по сравнению с группой доноров ($10 \pm 4,8\%$), что согласуется с данными литературы о том, что повышение экспрессии HLA-DR⁺ на Т-лимфоцитах возможно при генерализованных острых или активных хронических воспалительных заболеваниях под действием провоспалительных цитокинов [15].

При определении в сыворотке периферической крови уровня ЦИК повышенные показатели наблюдались у 26% пациентов и составили в среднем $80,15 \pm 1,68\%$. Остальные больные имели нормальные значения ЦИК ($95,26 \pm 1,34\%$).

Исследование содержания в сыворотке крови цитокинов выявило значительное повышение уровня цитокинов с провоспалительной активностью (табл.1). Так, содержание ФНО α превышало в 3,6 раза значения доноров ($82,49 \pm 6,53$ пг/мл и $22,8 \pm 1,1$ пг/мл соответственно), ИЛ-1 β – в 2,9 раза ($138,71 \pm 11,52$ пг/мл и $48,2 \pm 1,5$ пг/мл), ИФН- γ – в 4,8 раза ($194,85 \pm 13,29$ пг/мл и $40,86 \pm 2,02$ пг/мл), ИЛ-8 – в 7,2 раза ($78,04 \pm 8,69$ пг/мл и $10,85 \pm 1,13$ пг/мл). Полученные результаты согласуются с литературными данными, свидетельствующими о том, что повышенная продукция провоспалительных цитокинов способствует активации эндотелиоцитов, экспрессии на их поверхности адгезионных молекул, хемотак-

сису и активации нейтрофилов и лимфоцитов, индукции активности NO-синтазы фагоцитов и продукции свободных форм кислорода [1, 3]. Кроме того установлено, что ФНО α и ИЛ-1 β стимулируют выработку гепатоцитами белков острой фазы, что объясняет повышение биохимических маркёров воспаления у 30,9% пациентов с дермальными ангиитами.

При исследовании уровня ИЛ-4 - цитокина с противоспалительной активностью выявлено его увеличение в 1,8 раза (до $81,05 \pm 5,67$ пг/мл), что могло носить компенсаторный характер в ответ на повышение ИФН- γ .

Следует отметить, что помимо анализа уровня цитокинов в сыворотке крови больных проводилось оценка частоты их выявляемости. Полученные результаты показали, что у всех больных в периферической крови определялись исследуемые цитокины, кроме ИЛ-10. При анализе индивидуальных данных «нулевые» значения ИЛ-10 встречались у 30% больных. У 60% пациентов уровень ИЛ-10 в сыворотке крови был ниже значений доноров в 4,4 раза ($0,68 \pm 0,32$ пг/мл). Вероятно, низкие значения ИЛ-10 усугубляют течение воспалительного процесса в сосудах дермы, что связано с недостаточным ингибирующим влиянием ИЛ-10 на синтез провоспалительных цитокинов, образование реактивных форм кислорода и азота и экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками.

Как известно, под влиянием ряда цитокинов, в частности ИЛ-1 β , ФНО α и ИФН- γ , значительно увеличивается продукция NO макрофагами, нейтрофилами и др. клетками, результатом чего является развитие и прогрессирование воспалительного процесса [3]. В высоких концентрациях NO вместе с супероксидным радикалом и перекисью водорода оказывает не регуляторное, а повреждающее действие на ткани [1, 3]. Поэтому для нас представляло интерес исследование метаболитов NO в сыворотке крови больных дермальными ангиитами.

Таблица 1

Характеристика цитокинового статуса у больных дермальными ангиитами

Цитокины, пг/мл	Группы обследованных лиц	
	Доноры n = 20	Больные дермальными ангиитами n = 20
ФНО α	$22,8 \pm 1,1$	$82,49 \pm 6,53^*$
ИЛ-1 β	$48,2 \pm 1,5$	$138,71 \pm 11,52^*$
ИФН- γ	$40,86 \pm 2,02$	$194,85 \pm 13,29^*$
ИЛ-8	$10,85 \pm 1,13$	$78,04 \pm 8,69^*$
ИЛ-10	$3,0 \pm 0,5$	$0,68 \pm 0,32^{**}$
ИЛ-4	$46,0 \pm 3,5$	$81,05 \pm 5,67^*$

Примечание: * - $p < 0,001$, ** - $p < 0,01$

Динамика регрессии симптомов у больных дермальными ангиитами на фоне лечения

Сутки Группы больных	1 сутки	4-5 сутки	6-7 сутки	12-14 сутки
I (n=75)	7,53±1,08 балла	3,33±1,49 балла	3,61±1,32 балла	2,92±1,16 балла
II (n=20)	7,53±1,08 балла	1,16±1,06* балла	0,65±1,04* балла	0,25±0,43* балла

Примечание: I группа – больные, получавшие традиционное лечение, II группа – больные, получавшие ЭИФТ; * - $p < 0,01$.

В ходе исследования отмечено увеличение уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови больных дермальными ангиитами до лечения в 3,3 раза (до 12,379 мкмоль/л) по сравнению с донорами (3,77±0,14 мкмоль/л), что следовало ожидать на фоне полученных высоких уровней ИЛ-1, ИФН- γ , ФНО α и низких или «нулевых» значений ИЛ-10.

В последние годы в литературе широко обсуждается роль «нейтрофильной катастрофы» в сосудах с высвобождением дефензинов, усиливающих локальные и системные воспалительные реакции [13]. Определение их концентрации в различных биологических средах может иметь большое значение для оценки активации нейтрофилов, роли инфекционных факторов в генезе заболевания, тяжести течения и эффективности лечения. С учетом этого нами определялись α -дефензины (HNP-1-3) в сыворотке крови больных дермальными ангиитами. Полученные результаты выявили значительное увеличение HNP-1-3 в сыворотке крови в 45,9 раза (до 4590,3±3417,5 пг/мл). В частных случаях концентрация в сыворотке крови HNP-1-3 достигала 19600 и 21400 пг/мл по сравнению с донорами (от 0 до 100 пг/мл), что свидетельствует о максимальной мобилизации функций нейтрофилов при дермальных ангиитах и согласуется с полученными высокими уровнями ИЛ-8 в сыворотке крови.

С учетом полученных результатов нами в комплексном лечении дермальных ангиитов применена экстракорпоральная иммунофармакотерапия (ЭИФТ) - клеточно-инженерный способ иммунокоррекции, заключающейся в экстракорпоральной обработке лейкоцитов больного дексаметазоном и последующей реинфузией их пациенту. Показанием для назначения ЭИФТ являлась малая эффективность традиционного лечения. ЭИФТ проводили через день, курс лечения включал 3 сеанса.

При оценке клинической эффективности ЭИФТ установлено улучшение состояния у 81,3% пациентов уже после первого сеанса: уменьшение явлений интоксикации, выраженности кожного

синдрома, отсутствие новых элементов сыпи. В группе больных, получавших ЭИФТ, общий балл выраженности симптомов заболевания снизился в 6,5 раз (до 1,16±1,06 балла) по сравнению со значениями до лечения (7,53±1,08 балла). В то время как у больных контрольной группы, получавших традиционное лечение, общий балл выраженности симптомов к этому сроку лечения (4-5-е сутки) снизился в 2,6 раза и составил 3,33±1,49 балла (табл. 2). На 6-7 сутки лечения у пациентов, получавших ЭИФТ, общий балл выраженности симптомов был 0,65±1,04, что в 4,5 раза ниже значений больных контрольной группы (2,92±1,16 балла).

После третьего сеанса ЭИФТ у всех больных отмечена полная регрессия кожного синдрома. В то время как у большинства больных (70,7%) контрольной группы в эти же сроки лечения (12-14 сутки) еще сохранялись элементы сыпи, причем у 6,7% - генерализованного характера. Суммарный балл выраженности симптомов заболевания к моменту выписки больных (на 12-14 сутки госпитализации) в основной и контрольной группах составил 0,25±0,43 и 3,61±1,61 балла соответственно.

Наблюдение в отдаленном периоде в течение года показало, что у 19 из 20 пациентов была достигнута стойкая ремиссия. В контрольной группе в эти же сроки выявлено 11 (14,7%) рецидивов заболевания, причем у 1 пациента повторно.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что применение ЭИФТ в комплексном лечении дермальных ангиитов способствует более быстрому купированию воспаления в сосудах дермы и, как следствие, регрессии симптомов заболевания, а также более стойкому эффекту терапии с учетом отдаленных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 3–5.