

тия показателей  $T_4$  в группе с гипотиреозом. Различия между группами по критерию Манна – Уитни имеют высокую статистическую значимость ( $p < 0,001$ ). У больных сиалозами на фоне заболеваний ЩЖ наблюдается снижение функции ЩЖ железы и рост тиреотропной функции гипофиза. По мере улучшения состояния больных после лечения содержание ТТГ в крови и соответственно в слюне снижалось до уровня более низкого, чем у здоровых лиц, а уровень концентрации  $T_4$  несколько повышался.

Закономерных изменений содержания гормонов в зависимости от этиологического фактора не наблюдалось. Представлял интерес сопоставление содержания изучаемых гормонов с состоянием секреторной функции СЖ. Было установлено, что с улучшением функционального состояния СЖ концентрация ТТГ в слюне заметно стабилизировалась (0,68-1,1 МЕ/мл), а концентрация  $T_4$  изменялась мало и составляла 0,46-2,30 МЕ/мл при гипотиреозе и 0,39-2,73 МЕ/мл при гипертиреозе. Отмечено, что с удлинением срока заболевания концентрации гормонов ЩЖ в слюне и сыворотке крови снижались.

Концентрация гипофизарного тиреотропного гормона в зависимости от давности заболевания существенно не изменялась. Статистически значимых различий в уровне содержания  $T_4$  в смешанной слюне у больных и здоровых, не выявлено ( $p > 0,526$ ), хотя медиана показателей  $T_4$  у больных на фоне гипотиреоза в два раза больше, чем в контрольной группе, а при гиперфункции ЩЖ медиана превышает аналогичный показатель здоровых лиц в 1,3 раза ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). Одной из причин снижения уровня гормонов ЩЖ у этих больных является нарушение процессов расщепления и усвоения белков при снижении секреторной функции СЖ (ксеростомия), что ведет к неполноценному синтезу гормонов ЩЖ, а это объясняется существованием обратной связи. Раз гормоны ЩЖ оказывают стимулирующее действие на СЖ, спад функции ЩЖ у лиц с сиалопатиями углубляет недостаточность секреторной функции СЖ. У больных сиалозами на фоне функциональных нарушений ЩЖ характерен симптом взаимного отягощения т.е. поражение ЩЖ угнетает слюновыделительную функцию СЖ, а сиалозы в свою очередь отрицательно влияют на ЩЖ.

**Выводы.** Рост уровня ТТГ у больных сиалопатиями связан с ухудшением состояния пациентов и носит компенсаторный характер, направленный на восстановление секреторной функции СЖ и ЩЖ. У больных сиалопатиями идет снижение функции ЩЖ, которое косвенно влияет на секреторную деятельность СЖ. При сиалопатиях наблюдается снижение функции ЩЖ, а тиреотропная функция гипофиза усиливается, но со стабилизацией дистрофического процесса снижается. Это обстоятельство имеет значение для расшифровки патогенеза поражения СЖ и коррекции функционального состояния ЩЖ и СЖ при сиалопатиях.

#### Литература

1. Гильмиярова Ф.Н. и др. // Биомед. химия.– 2004.– Т. 50, № 2.– С. 204–210.
2. Готовцева Л.П., Коротко Г.Ф. // Клиническая лабораторная диагностика.– М., 2002.– Т. 7.– С. 9–11.
3. Денисов В. // Слюнные железы. Слюна.– М., 2003.– С. 19.
4. Коваленко А.Ф. и др. // Стоматология: Республ. межвед. сб.– Киев, 1991.– С. 69–70.
5. Коротко Г.Ф., и др. // Рос. физиол. ж.– 2002.– Т. 88, №3.– С. 41–43.
6. Матина В.Н. // Учен. зап. СПб ГМУ им. И.П.Павлова.– 2000.– Т. 7, №2.– С. 143–144.
7. Ордашев Х.А. Заболевание слюнных желез при сахарном диабете: Дис... канд. мед. наук.– М., 1997.
8. Парамонова Т.В., Артамонова Б.А. Взаимодействие щитовидной и слюнных желез крыс при радиационном поражении. Эндокринная система организма и вредные факторы окружающей среды.– Л., 1991.– С. 186–187.
9. Щитский А.В., Афанасьев В.В. // Диагностика хронических заболеваний слюнных желез с помощью дифференциально-диагностического алгоритма.– М., 2001.– С. 97–98.
10. Bergdahl J., Bergdahl M. // Acta Odontol Scand.– 2001.– Apr; 59(2)– P. 104–10.
11. Ghezzi E.M. et al. // Dent. Res.– 2000.– Vol. 79, №11.– P. 1874–1878.
12. King H., Rewers M. // Бюллетень ВОЗ.– 1991.– 69.– №6.– P. 3–8.

УДК 616.381-002-097.613.81]-08

#### ЦИТОКИНОВОЕ ЗВЕНО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АИ В ДИНАМИКЕ ТЕРАПИИ

Е.М. ЛОКТИН, С.А. ФИРСОВ, Л.А. ШПАГИНА\*

Перитонит проявляется как вторичный патологический процесс, осложняющий течение первичного патологического процесса – травмы либо заболевания, приведшего к образованию источника воспалительной или травматической деструкции органов брюшной полости, и сопровождается высоким процентов летальности – от 27.3% до 47.4% при распространенном перитоните в зависимости от исходного соматического статуса больных и проводимой терапии [2, 4]. Воспаление брюшины имеет адаптивно-приспособительный характер, обусловленный реакцией защитных сил организма на местное повреждение. Продукты тканевой деградации, липополисахариды грамотрицательных бактерий, иммунные комплексы и другие факторы активизируют, как правило, сразу несколько базисных составляющих программ воспаления. Особое место среди них занимает цитокиновая сеть, которая контролирует практически все процессы развития иммунной и воспалительной реактивности [5].

Иммунологическая реактивность у больных с распространенным перитонитом может изменяться в зависимости от состояния печени, подверженной острой или хронической алкогольной интоксикации (АИ). Алкоголь способствует усилению процессов катаболизма и снижению функциональной способности печени, что ведет к нарушению обмена веществ, извращению процессов микроциркуляции, нарушению функции эндокринной системы и разбалансировки иммунной системы, что манифестирует при развитии перитонита [3]. Делаем вывод о первостепенном значении функционального состояния печени при поступлении больных в алкогольном опьянении с диагнозом распространенный перитонит [1]. Реакцией печени на эндотоксемию является синтез и секреция первичных медиаторов воспаления – цитокинов, среди которых провоспалительным действием обладает интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), противовоспалительным – интерлейкин-4 (ИЛ-4) [6, 7]. Является актуальным исследование иммунной системы у лиц с острой и хронической АИ при использовании дискретного плазмафереза (ДП), способного выполнить не только активную детоксикационную, но иммуномодулирующую функцию.

**Цель исследования** – оценка изменения цитокинового звена иммунитета у больных с распространенным перитонитом на фоне хронической АИ в динамике терапии с использованием ДП.

**Материал и методы.** В исследовании были включены 207 пациентов, поступивших в МУЗ ГКБ №2 г. Новосибирска, с распространенным перитонитом. Средний возраст больных 49.7 $\pm$ 1.2 года. Длительность развития перитонита составляла в среднем 48.2 часа. Все пациенты были мужского пола. 1 группа – 50 лиц с распространенным перитонитом, которым проводилась стандартная терапия с включением ДП. 1А группа – 50 лиц с распространенным перитонитом, осложненным органичной дисфункцией, вследствие хронической АИ, которым проводилась стандартная терапия с включением ДП. 2 группа – 55 лиц с распространенным перитонитом, которым проводилась только стандартная детоксикационная терапия. 2А группа – 52 пациента с распространенным перитонитом, осложненным органичной дисфункцией вследствие хронической АИ, которым проводилась только стандартная детоксикационная терапия. Группы сопоставимы по характеру эксудата и первичных очагов перитонита, а также по характеру терапии в до- и послеоперационном периоде. Контроль составили 180 здоровых доноров-мужчин, обследованных в отделении переливания крови и признанных практическими здоровыми.

Резерв здоровья по АРАСНЕ II составил 12-30 баллов в обеих группах. Забор крови проводился при поступлении больного, перед проведением оперативного вмешательства (1 исследование), на 3 сутки (2 исследование) и на 14 сутки (3 исследование) послеоперационного периода. Определение цитокинов: интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-4 в сыворотке крови выполнялось иммуноферментным методом с использованием реагентов ProCon («Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия).

Исследование биохимических показателей проводилось по общепринятым методикам. Полученный материал был обработан с помощью вариационно-статистических методов путем расчета средней арифметической, стандартной ошибки среднего. Разли-

\* ГКБ №2, Новосибирский ГМУ

чия показателей рассчитывались методом разностной статистики по критерию Стьюдента и считались достоверными при  $P < 0,05$ .

**Результаты.** Адекватной моделью, подтверждающей наличие хронической АИ у пациентов, участвующих в исследовании, было состояние печени на момент поступления в стационар. Раздельный анализ функционального состояния печени у больных с распространенным перитонитом, в зависимости от наличия или отсутствия АИ, позволил выявить ряд особенностей. Так при распространенном перитоните у пациентов с хронической АИ наблюдалось более выраженное повышение уровня трансаминаз и холестерина липопротеидов высокой плотности с исчезновением диагностической значимости коэффициента Ритиса (табл. 1).

Таблица 1

Биохимические показатели функционального состояния печени на момент поступления в стационар

Показатели	Контроль, n=180	1 и 2 группа, n=105	1а и 2а группа, n=102
АлАТ, мкмоль/л	0.21±0.01	1.3±0.08*	1.49±0.09*
АсАТ, мкмоль/л	0.22±0.01	0.6±0.03*	**0.77±0.02*
Коэффициент Ритиса	1.0	0.5	0.5
Фибриноген, г/л	3.3±0.24	5.2±0.44*	5.2±0.44*
Общий белок, г/л	68.22±2.6	66.40±3.8*	**54.50±3.75*
Альбумин, г/л	37.7±2.0	34.20±3.65*	**21.10±2.7*
Общий холестерин, ммоль/л	3.67±0.23	4.02±0.21*	**5.8±0.24*
Щелочная фосфатаза, ммоль/л	110.6±2.9	131.55±3.6*	**160.7±5.6*
β-липопротеиды, г/л	3.66±0.23	4.25±0.16*	4.75±0.28*
ГГТП, МЕ	17.61±2.26	27.0±2.26*	31.9±2.48*
ПТИ, %	91.7±3.8	89.5±3.6*	91.9±3.6*
общий билирубин, мкмоль/л	9.94±0.73	13.0±3.0*	**24.8±4.2*
Глюкоза, ммоль/л	4.99±0.3	4.94±2.6*	**3.9±3.1*
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1.51±0.08	2.29±0.14*	2.31±0.11*
Объем эритроцитов, МкМЗ	88.20±1.7	84.20±3.20	**96.80±2.4*

Примечание: \* - достоверное отличие по сравнению с контрольными значениями, \*\* - достоверное отличие между группами

Достоверные отличия получены в содержании ГГТП. В 1а и 2а группах данный показатель повышался в 1.8 раза, а в 1и 2 группах в 1.5 раза по сравнению с контрольной группой. Уровень общего билирубина было повышено в 1а и 2а группах в 2.5 раза, а в 1 и 2 группах в 1.3 раза по сравнению с контрольной группой. Различались значения объема эритроцитов в сравниваемых группах (84.2 и 96.8 МкМ<sup>3</sup> соответственно,  $P < 0.05$ ). Уровень общего белка исходно снижался у больных 1а и 2а группы в 1.6 раза, при этом уменьшение фракции альбуминов происходило в 1.8 раза (относительно группы контроля). При гистологическом исследовании у больных 1а и 2а группы выявлены: клеточная инфильтрация в портальных трактах и синусоидах, крупнокапельное ожирение, деструкция паренхиматозных элементов, очаговые некрозы гепатоцитов. У больных при распространенном перитоните и на фоне хронической АИ на момент поступления в стационар уровень ИЛ-1β достоверно определялся выше в 2.1 раза, тогда как у больных без интоксикации в анамнезе этот показатель достоверно был выше в 2.2 раза (относительно контроля).

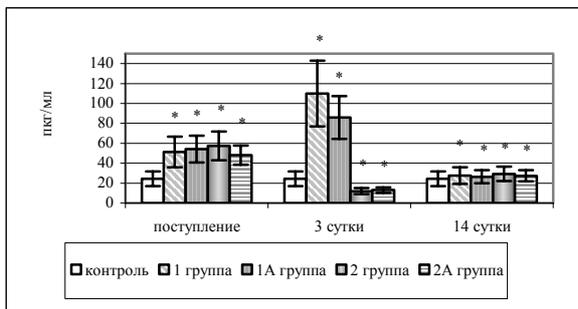


Рис. Динамика изменений уровня ИЛ-1β на фоне проводимой терапии. \* - достоверное отличие по сравнению с контролем

В 1 группе к 3 суткам проводимой терапии отмечался достоверный рост уровня ИЛ-1β в 2.1 раза по сравнению с исходным уровнем, а к 14 суткам происходило достоверное снижение уровня данного показателя практически до контрольных значений ( $P < 0.05$ ). В 1А группе к 3 суткам терапии определялось достоверное повышение ИЛ-1β в 1.6 раза по сравнению с исходными показателями, затем наблюдалось снижение данного показателя и к 14 суткам уровень ИЛ-1β достоверно снизился до 26.4±6.1

пкг/мл ( $P < 0.05$ ). Анализ уровня ИЛ-1β в сыворотке крови лиц 2 группы показал, что к 3 суткам уровень показателя достоверно снижался до 12.0±4.8 пкг/мл, что в 4.4 раза меньше уровня ИЛ-1β на момент поступления в стационар. В последующем уровень ИЛ-1β повышался до 29.3±1.2 пкг/мл к 14 суткам, что практически приближается к контрольным значениям ( $P < 0,05$ ) (рис.).

Во 2А группе шло снижение уровня ИЛ-1β и к 14 суткам уровень показателя составил 27.4±1.8 пкг/мл ( $P < 0.05$ ). Рост уровня ИЛ-1β к 3 суткам отмечается в группах, где в комплекс детоксикационных мероприятий включался ДП, что может предопределять потенцирование противовоспалительных механизмов. Последующая нормализация уровня ИЛ-1β происходит к 14 суткам, причем у всех обследуемых. Уровень ИЛ-1β, наиболее соответствующий контролю, наблюдается в 1 и 1А группе, т.е. у лиц, которым программа стандартной детоксикационной терапии дополнялась проведением сеансов ДП. На фоне терапии отмечается спад уровня ИЛ-1β, с последующей нормализацией до контрольных значений, причем особенно четко это прослеживается у больных, которым в комплекс стандартной детоксикационной терапии включался ДП. Уровень ИЛ-4 у больных с распространенным перитонитом на фоне хронической АИ достоверно выше контрольных значений в 2.3 раза, а у больных без АИ этот показатель достоверно выше в 1.6 раза. Уровень ИЛ-4 у больных с АИ определяет развитие Th2-зависимого иммунного ответа

При анализе динамики изменения уровня ИЛ-4 на фоне проводимой терапии выявлен достоверный рост ( $P < 0.05$ ) уровня ИЛ-4 во всех исследуемых группах. В 1 группе к 3 суткам проводимой терапии произошло достоверное повышение ИЛ-4 в 2.3 раза по сравнению с исходными значениями. На фоне проведения детоксикационной терапии к 14 суткам отмечалось достоверное снижение уровня ИЛ-4 до 52.4±1.7 пкг/мл, т.е. практически до уровня, который наблюдался на момент поступления в стационар ( $P < 0.05$ ). В 1А группе к 3 суткам определялся достоверный рост уровня ИЛ-4 в 1.3 раза по сравнению с исходными значениями. К 14 суткам проводимой терапии уровень ИЛ-4 снизился до 38.1±2.3 пкг/мл ( $P < 0.05$ ). Во 2 группе уровень ИЛ-4 к 3 суткам достоверно вырос в 1.7 раза, а во 2А группе снизился в 1.2 раза по сравнению с исходными значениями ( $P < 0.05$ ) (табл. 2).

Таблица 2

Динамика изменения уровня ИЛ-4 (пкг/мл) на фоне терапии

Группы	Контроль	При поступлении	3 сутки	14 сутки
1	32.1±4.3	54.1±4.8*	**122.0±2.12*	**52.4±1.7*
1А	32.1±4.3	70.8±2.5*	92.0±1.7*	**38.1±2.3*
2	32.1±4.3	47.5±3.6*	**79.0±2.84*	**39.7±1.8*
2А	32.1±4.3	77.5±1.1*	**67.0±9.05*	41.2±0.4

Примечание: \* - достоверное отличие по сравнению с контрольными значениями, \*\* - достоверное отличие между группами

К 14 суткам уровень ИЛ-4 достоверно снизился до 39.7±1.8 пкг/мл и 41.2±0.4 пкг/мл соответственно ( $P < 0.05$ ).

**Выводы.** АИ при воспалительных процессах изменяет состояние иммунной системы, что приводит к адаптивному перенапряжению. У больных с распространенным перитонитом на фоне АИ эффективными прогностическими «маркерами токсичности» являются интерлейкин-1β и интерлейкин-4. Включение ДП в комплекс стандартной детоксикационной терапии больным распространенным перитонитом и АИ ведет к эффективному снижению лабораторных показателей воспалительного процесса.

Литература

1. *Маевская М. В.* Алкогольная болезнь печени // Клини. перспективы в гастроэнтерол., гепатол.– 2001.– №1.– С. 4–8.
2. *Немцов А. В.* // Общественное здоровье и профилактика заболеваний.– 2004.– №2.– С. 19–28.
3. *Общая токсикология /* Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова.– М.: Медицина, 2002.– 607 с.
4. *Перитонит: практ. Рук-во /* Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, М.И. Филимонова.– М.: Литтерра, 2006.– 208 с.
5. *Руднов В.А. и др.* Перитонит.– М., 2006.
6. *Тузуз А. Р.и др.*// Иммунология.– 2002.– №3.– С. 156–158.
7. *Al-Mohana F. et al. / / J Leukoc Biol.– 2002.– Vol. 72.– P. 995–1002.*