

Закключение. Созданы справочные таблицы о МП костей скелета в возрасте 5-20 лет.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 04-07-96030.

### **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА НА ОСНОВАНИИ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО БАЛАНСА**

Салиенко С.В.

*Владивостокский государственный  
медицинский университет*

Острый деструктивный панкреатит (ОДП) относят к заболеваниям хирургического профиля. Однако ОДП часто рассматривают с позиций иммунологии, в результате чего появляется возможность решения серьезных клинических проблем.

К характеристикам ОДП, позволяющим рассматривать его с позиций иммунологии, относятся:

1) бимодальность патологического процесса (вначале асептического, а затем инфекционного);

2) закономерное образование суперантигена (панкреонекроза), что определяет патологический иммунный ответ;

3) чувствительность пациентов ОДП к иммуноориентированной терапии (ИТ). При этом ИТ способна решать как самостоятельные задачи (например, профилактика гнойных осложнений и генерализации инфекции), так и служить компонентом лечебного комплекса.

Хорошо известно, что в результате повреждения и/или инфицирования тканей в организме человека разворачивается сложная последовательность реакций, направленных на предотвращение дальнейшей деструкции, изоляцию и уничтожение патогена, активацию репаративных процессов и восстановление исходного гомеостаза. Инициация и основные этапы развития воспалительного ответа контролируются, главным образом, провоспалительными цитокинами, которые продуцируются макрофагами, нейтрофилами и Т-клетками в ответ на стимуляцию бактериальными антигенами. Провоспалительные цитокины играют защитную роль, обеспечивая рекрутирование в очаг инфекции эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов), стимулируя активность и индуцируя запуск антигенспецифического иммунного ответа, что способствует элиминации патогена.

Важно отметить, что защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется только при локальной «работе» медиаторов, а их системная продукция не означает высокую эффективность иммунитета. Напротив, генерализованная продукция провоспалительных цитокинов приводит к развитию органных дистоний, что является причиной ранней летальности больных ОДП. Для избежания избыточных проявлений системного воспаления в организме включаются механизмы негативного контроля, опосредованные продукцией противовоспалительных цитокинов и растворимых ингибиторов провоспалительных цитокинов или синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (compensatory anti-inflammatory

response syndrome). При сбалансированном течении он подавляет системную воспалительную реакцию. В то же время, при чрезмерной выраженности или пролонгированном течении этот синдром может индуцировать развитие глубокой иммунодепрессии, что клинически проявляется присоединением гнойно-септических осложнений и формированием поздней полиорганной недостаточности, что предопределяет летальный исход.

Таким образом, основой патогенеза ОДП является запуск цитокинового каскада, который включает, с одной стороны, провоспалительные цитокины, а с другой - противовоспалительные медиаторы. Баланс между двумя этими группами во многом определяет характер течения и исход заболевания. Соответственно, управление цитокиновым балансом может рассматриваться в качестве новой мишени при лечении данных больных. Проблема заключается в отсутствии доступных методов диагностики, которые бы достаточно четко отражали смещение цитокинового баланса в сторону воспалительных или противовоспалительных реакций. Учитывая множественность, а также синергизм и плейотропность участвующих в этих реакциях цитокинов, ясно, что определение концентрации в крови какого-то одного из них не будет адекватно отражать состояние всего цитокинового баланса. Лишь одномоментная оценка уровня нескольких медиаторов может оказаться более корректной.

В настоящей работе предпринята попытка выяснения возможности прогнозирования течения ОДП на основании исследования концентрации некоторых цитокинов в периферической крови на ранних сроках заболевания.

В исследуемую группу вошли 59 человек обоего пола 19-76 лет с установленным диагнозом ОДП, находившихся на лечении в ГКБ №2 г. Владивосток в 2001-2004 гг. Лечение проводилось по общепринятым схемам и включало инфузионно-трансфузионную, антибактериальную, антисекреторную, противовоспалительную, симптоматическую терапию. При наличии показаний проводилось оперативное лечение. Полученные результаты оценивались в динамике и в сравнении с показателями условной нормы, то есть с уровнем цитокинов в периферической крови здоровых доноров (n=30). Частота гнойно-септических осложнений (ГСО) составила 44,1% (26 человек), летальный исход зафиксирован в 32,2% случаев (19 человек). В 84,2% (16 больных) при этом причиной смерти явились ГСО.

Имунологическое обследование включало определение концентрации IL-8, IL-4, IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  в периферической крови на 1-2 сутки с начала заболевания и повторное определение тех же показателей через 5 суток. Исследование цитокинов проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов «R&D diagnostics Inc.» (США) и выражался в пг/мл. Математическая обработка полученных результатов проводилась методами описательной, параметрической и непараметрической статистики на персональном компьютере с использованием программы «Systat Systat v.10.2».

При первичном определении выявлено достоверное по отношению к аналогичным показателям здоро-

вых доноров увеличение концентрации провоспалительных цитокинов: TNF- $\alpha$  в 8-11 раз, IL-8 в 10-14 раз и IFN- $\gamma$  в 1,5-2 раза. При этом клиническая симптоматика ферментативной интоксикации включала признаки так называемого SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome). Параллельно отмечено достоверное нарастание концентрации в сыворотке крови пациентов противовоспалительного IL-4 (в среднем, в 5-9 раз), что говорит о раннем запуске стадии компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS). Отмечалось уменьшение концентрации IL-2 в системном кровотоке (в среднем в 2,5 раза), что ведет к нарушению цитокиновой регуляции, блокаде структур антигенного распознавания, что в условиях избытка антигенов и предопределяет ранние проявления иммунодефицита (ИД). Наблюдалась устойчивая обратная связь (коэффициент корреляции 0,87-1,0) между падением содержания IL-2 и увеличением концентрации остальных исследуемых цитокинов в сыворотке крови.

Таким образом, с первых суток развития ОДП наблюдается несколько параллельно протекающих и взаимозависимых процессов: формирование панкреонекроза (суперантигена) с развитием блокады полноценного иммунного ответа на фоне гиперпродукции цитокинов, (особенно IL-8 и TNF- $\alpha$ ) вызывающих ряд симптомов эндотоксикоза, а также участвующего в генезе ПОН и ранних летальных исходов. Если оценить соотношение цитокинов, то в этот период выявляется дефицит IL-2 и относительная недостаточность

IFN- $\gamma$ , что предопределяет нарушения клеточно-опосредованной системы иммунной защиты.

В дальнейшем был проведен анализ динамики изменений показателей цитокинового профиля. Наряду с продолжающимся увеличением значений пула провоспалительных цитокинов, происходит быстрое нарастание в сыворотке крови концентрации противовоспалительного IL-4, приводящего с одной стороны к подавлению активности макрофагов и секреции IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, с другой – к повышению цитотоксической активности макрофагов, индуцированию массового апоптоза клеток. Содержание в сыворотке крови регуляторного IL-2 к исходу 6-8 суток снижено в 23 раза. Результатом подобного дисбаланса цитокиновой регуляции иммунного ответа является развитие «иммунного паралича» за счет несостоятельности как неспецифического, так и клеточного и гуморального звеньев иммунитета с нарушением противоинфекционной защиты, и, возможно, с массивной аутоагрессией иммунной системы против собственных антигенов (поврежденных тканей и клеток-иммуноцитов). Эти иммунопатологические нарушения усугубляются цитокин-опосредованным повреждением систем жизнеобеспечения организма.

При дальнейшем анализе результатов было высказано предположение, что объем поражения поджелудочной железы связан с показателями концентрации цитокинов в сыворотке крови. Для подтверждения гипотезы была рассчитана концентрация исследуемых показателей в зависимости от масштабов панкреонекроза (таблица 1).

**Таблица 1.** Концентрация исследуемых цитокинов у больных контрольной группы на 6-8 сутки в зависимости от объема панкреонекроза

№ п/п	Объем панкреонекроза*	N чел.	Исследуемые цитокины М $\pm$ м, пг/мл				
			TNF- $\alpha$	IL-8	IL-2	IL-4	IFN- $\gamma$
1	Мелкоочаговый	5	98,65 $\pm$ 12,3	195,87 $\pm$ 32,9	7,65 $\pm$ 1,4	45,87 $\pm$ 11,1	54,29 $\pm$ 13,6
2	Крупноочаговый	15	137,41 $\pm$ 24,2	209,2 $\pm$ 14,3	13,8 $\pm$ 1,6	36,23 $\pm$ 13,2	77,39 $\pm$ 19,1
3	Субтотальный	26	160,0 $\pm$ 12,7	24,9 $\pm$ 14,5	4,06 $\pm$ 1,6	61,7 $\pm$ 18,1	72,5 $\pm$ 17,2
4	Тотальный	13	221,6 $\pm$ 64,3	225,4 $\pm$ 34,8	2,71 $\pm$ 1,9	71,6 $\pm$ 10,2	150,4 $\pm$ 12,5

Примечания: \* - операционные данные

Заметно, что содержание IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4 в периферической крови было тем выше, чем больший объем поражения железы наблюдался у больных. В отношении же IL-2 связь между его концентрацией и степенью панкреонекроза обратная. Проверка достоверности гипотезы осуществлялась вычислением критерия хи-квадрат (таблица 2).

**Таблица 2.** Значения критерия хи-квадрат при различных объемах панкреонекроза.

№ п/п	Объем панкреонекроза	N чел.	Значение критерия хи-квадрат					Табличное значение*
			TNF- $\alpha$	IL-8	IL-2	IL-4	IFN- $\gamma$	
1	Крупноочаговый	15	0,66	2,66	0,66	0,66	0,66	5,99
2	Субтотальный	26	1,6	0,4	0,4	1,6	1,6	9,49
3	Тотальный	13	2,66	0,66	0,66	0,66	0,66	5,99

Примечание: \* - при  $p=0,05$

\*\* - критерий хи-квадрат для мелкоочагового панкреонекроза не вычислялся ввиду недостаточного количества наблюдений.

Таким образом, предположение, что концентрация исследуемых цитокинов, определенных на 6-8 сутки, отражает объем поражения поджелудочной железы достоверно с вероятностью 95%. Учитывая, что клинически формирование панкреонекроза той или иной степени протяженности наблюдается на 7-14 сутки от начала заболевания, полученные нами данные могут быть использованы для прогноза течения заболевания.

### **ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СОСТОЯНИЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТЬЮ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА**

Степина Е.В., Свешников А.А.  
ГУ РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А.Илизарова  
Минздрава РФ

В процессе изучения возрастных изменений минеральной плотности (МП) костей скелета у 2000 пожилых людей (70-85 лет) выяснили состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) и возможное ее влияние на МП скелета. Функциональная напряженность ССС является одной из основных приспособительных реакций в процессе старения. Проблема контроля за реакциями ССС требует применения доступных, простых и информативных тестов для исключения гипердиагностики сердечно-сосудистых заболеваний и назначения неадекватного лечения. Поэтому мы рассчитывали следующие вегетативные индексы: Кердо, Аллговера, Хильденбранта, коэффициент выносливости, индекс Робинсона (двойное произведение), коэффициент эффективности кровообращения. Вычисляли также систолический и минутный объем кровообращения. Материалом исследования служили показатели пульса, артериального давления и дыхания у жителей Уральского региона. Контролем являлись показатели у здоровых людей 21-25 лет.

Методом оценки симпатических влияний служил вегетативный индекс И.Кердо – ВИК, основанный на сопоставлении величин диастолического артериального давления (ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). При вегетативном равновесии в регуляции сердечно-сосудистой системы  $ВИК = 0$ . Значения ВИК с положительным знаком говорит об усилении процессов катаболизма, характерного для напряженного функционирования с расходом энергетических резервов организма. ВИК с отрицательным знаком свидетельствует о более благоприятном, анаболическом варианте сдвига и более экономном режиме функционирования систем организма.

У пожилых женщин индекс Кердо был равен (-11), у мужчин (-18). У старых женщин уменьшался (-9), у мужчин – не изменялся. Ваготония свидетельствовала об экономном режиме функционирования ССС. Индекс Аллговера у всех снижен (-0,52) – прогностически неблагоприятное состояние систолического выброса. Коэффициент выносливости свидетельствовал об усилении функции ССС. Индекс Робинсона у пожилых женщин - 115, у старых – 128; у мужчин пожилых и старых – 118-120, вывод - сердечная мышца ослаблена. Коэффициент эффективности

кровообращения у пожилых женщин равен 3500, у старых – 5500. У мужчин пожилых и старых -5300-5500 – центральное кровообращение функционирует за счет повышенного расходования резервов организма. Систолический объем у пожилых женщин – 54,8 мл., у старых - 57,9 мл. У пожилых мужчин – 57 мл. у старых – 61,6 мл. Минутный объем у пожилых женщин – 4,2 л, у старых – 4,6 л. У мужчин – одинаков – 4,4 л. Признаки рассогласования висцеральных систем у пожилых и старых мужчин и женщин выражены умеренно. Выявленные изменения могут способствовать деминерализации скелета.

Результаты показали, что степень выраженности катаболических реакций в основном коррелирует с возрастом и степенью выраженности остеопороза у пожилых и старых людей. Отмечается влияние эмоционального напряжения на исследуемый показатель.

Для уточнения степени корреляции сделаны наблюдения у 85 пожилых людей с переломами нижних конечностей. Анаболическая фаза в процессе лечения была у них менее выражена и наступала позже в отличие от травмы верхних конечностей, что, по нашему мнению, связано с ограничением двигательного режима у таких пациентов и ранней осевой нагрузкой на оперированную конечность, сопровождающуюся болевой афферентацией. Мы предположили, что в патогенезе ослабленного сращения переломов костей голени и при развитии остеопороза определенную роль играет выход реакции ССС за физиологические рамки. Этот факт требовал назначения коррегирующей терапии. Для доказательства этого положения с переломами назначали сеансы гипербарической оксигенации (ГБО), которая устраняла гипоксию, нормализовала функцию остеобластов. ГБО положительно влияла на общую гемодинамику, снимала спазм сосудов в зонах ишемии, улучшала капиллярный кровоток, способствовала развитию коллатералей. Нормализация кровообращения под влиянием ГБО приводила к снятию гипоксии, усилению интенсивности обмена веществ в тканях места перелома, что способствовало нормализации репаративного процесса.

Таким образом, динамика изменения ВИК может служить определенным диагностическим и прогностическим критерием в разработке лечебной тактики для профилактики развития остеопороза и переломов.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект 04-07-96030.

### **МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ**

Турилина Е.В., Свешников А.А.  
ГУ РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А.Илизарова,  
Курган

Наши наблюдения проведены на 3285 практически здоровых людях, не имевших костной патологии, в возрасте от 21 до 80 лет. Измерения МП проводили на костном денситометре фирмы «GE /Lunar» (США) серии DPX.