

групи, 5 (8,5 %) 3-ї групи, на відміну від 2 (1,9 %) 1-ї групи, довжина плаценти була не менше 80 см, що досить часто супроводжувалося обвиттям навколо шиї з гіпоксичним ураженням ЦНС. Аналіз морфометричних досліджень плацент і децидуальних оболонок від 9 (25,7 %) породілей 2-ї групи, 12 (20,3 %) 3-ї групи, на відміну від 12 (11,1 %) породілей 1-ї групи ( $P < 0,05$ ), показав превалювання кальцинатів та інфарктів як проявів порушень матково-плацентарного кровообігу. На фоні фізіологічного старіння плаценти, патоморфологічно у породілей із фізіологічним перебігом вагітності нами діагностовано інтервілезит у 26 (24,1 %) плацентах породілей 1-ї групи. Причиною виникнення децидуїту, можливо, було передчасне відходження навколоплідних вод, яке спостерігалось у 32 (29,6 %) жінок 1-ї групи. У 19 (54,3 %) породілей 2-ї групи нами діагностовано зміни запального характеру: в 3 випадках — хоріонамніоніт, у 3 — послід з явищами децидуїту, в 8 — амніоніт, у 5 — інтервілезит з маргінальною лейкоцитарною інфільтрацією. Запальні зміни гістологічно підтверджено у 36 (61,2 %) жінок 3-ї групи.

## Висновки

На підставі проведених досліджень можна зробити висновки, що у жінок із високим ризиком інфікування:

1. Фетоплацентарний комплекс супроводжується вираженими альтеративними, інфільтративними змінами; ефективним є формування групи вагітних із ризиком розвитку гнійно-септичних ускладнень за оцінкою ехографічної картини. Морфологічна характеристика посліду дозволяє детальніше оцінити зрілість і функціональний стан плаценти.

2. При допологовій підготовці доцільним є використання мєратину-комбі та лактовіту.

Таким чином, запропонований підхід до профілактики гнійно-септичних ускладнень у жінок із високим ризиком потенціальної інфекції дозволяє знизити частоту ускладнень у післяпологовому періоді.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Кремінський Я. М.* Післяпологові гнійно-запальні захворювання. — Л.: Світлиця, 2003. — 232 с.

2. *Современные аспекты диагностики и лечения послеродового эндометрита* / В. С. Горин, В. Н. Серов, Н. Н. Семенов, А. П. Шин // *Вестник Рос. ассоц. акуш.-гин.* — 2002. — № 3. — С. 20-24.

3. *Яценко Л. М., Бєсєдін В. М.* Патоморфологічне обґрунтування ранньої профілактики післяпологових гнійно-септичних ускладнень у породіль із залізодефіцитними анеміями вагітних // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* — 2001. — № 1. — С. 35-40.

4. *Гнатюк М. С., Павлишин Г. А.* Морфометричне дослідження плаценти при внутрішньоутробному інфікуванні // *Здоровье женщины.* — 2005. — № 1. — С. 61-63.

6. *Тютюнник В. Л., Бурлев В. А., Зайдлева З. С.* Морфофункциональное состояние системы мать-плацента-плод при плацентарной недостаточности и инфекции // *Акушерство и гинекология.* — 2003. — № 6. — С. 11-15.

7. *Морфологические критерии прогнозирования реализации внутриутробного инфицирования у новорожденных* / О. И. Линева, Т. А. Федорина, Л. В. Прохорова, С. В. Цуркан // *Акушерство и гинекология.* — 2004. — № 3. — С. 23-25.

8. *Кузнецов М. И., Белковская М. Э., Бабаева О. И.* Эхографическая картина «инфицированной» плаценты — наиболее вероятные признаки // *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии.* — 2000. — № 4. — С. 284-288.

9. *Продромальный ультразвуковой маркер патологического течения послеродового периода* / А. Е. Волков, Н. В. Рымашевский, А. Ф. Михельсон, А. А. Огороков // *Там же.* — № 2. — С. 124-127.

УДК 616.24-002.5-078.33

В. П. Шаповалов, Ю. Є. Роговий

# ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЦИТОКІНІВ ПРИ ОСОБЛИВОСТЯХ ПЕРЕБІГУ СПЕЦИФІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Буковинський державний медичний університет

Відомо, що у хворих на легеневий туберкульоз формується вторинний імунодефіцитний стан, який перебігає за двома типами [3]. Перший характеризується відносним

зниженням кількості Т-лімфоцитів або їх субпопуляцій, другий супроводжується абсолютною Т-лімфопенією та зниженою мітоген-індукованою проліферацією Т-клітин з галь-

муванням секреції ІЛ-2. Зазвичай переважає перший тип, але при подальшому прогресуванні захворювання брак факторів імунного захисту набуває ознак другого типу, що су-



проводжується зменшенням на системному рівні синтезу IL-2 та IL-1 $\beta$  за підсилення генерації TGF- $\beta_1$  [2; 6]. Проте патогенетичне значення балансу цитокінів *in locus morbi* залежно від фази специфічного запального процесу у хворих на деструктивний туберкульоз легень практично не досліджено.

**Мета роботи** — встановити характер змін на місцевому рівні секреції інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), інтерферону- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) та трансформувального фактора росту —  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) у різні фази туберкульозного запалення шляхом дослідження концентрації цитокінів у кріоконденсованому експіраті.

#### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 41 хворого з вперше діагностованим інфільтративним і дисемінованим туберкульозом легень у фазі розпаду з бактеріовиділенням. Первинна резистентність до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) була зареєстрована у 8 (16,4 %) пацієнтів: з мікобактеріями туберкульозу (МБТ), нечутливими до стрептоміцину — 4 випадки, ізоніазиду — 3, рифампіцину — 1; з подвійною резистентністю МБТ до АМБП — 31. Інфільтратив-

ний туберкульоз легень діагностовано у більшості хворих (70 % випадків). Перша група — 21 хворий в ексудативній фазі туберкульозного запалення, друга — 20 пацієнтів (верифіковані за рахунок вираженості інтоксикаційного синдрому, гематологічного показника інтоксикації, вмісту в експіраті дієнових кон'югатів та малонового альдегіду) [1]. Вік пацієнтів коливався від 17 до 59 років. Серед них чоловіків було 79,7 %. Супровідні захворювання й ускладнення туберкульозу легень спостерігалися у 23,0 % обстежених хворих. У всіх пацієнтів наявний інтоксикаційний синдром (від слабого до помірно вираженого). Термін госпіталізації хворих до початку обстеження не перевищував двох днів. Контрольна група — 10 практично здорових волонтерів.

Накопичення експірату визначалося за методикою Г. І. Сидоренка (1981) на апараті власної конструкції, стандартизованому за розмірами, температурним режимом, часовими параметрами, волюмометрією.

Дослідження концентрації цитокінів в експіраті проводили на імуноферментному аналізаторі «Униплан-М» (Росія) за допомогою наборів реагентів для імуноферментного аналізу: IL-1 $\beta$  — “ProCon IL-

1 $\beta$ ”, TNF- $\alpha$  — “ProCon TNF- $\alpha$ ” (ООО «Протеиновый контур», Росія), IFN- $\gamma$  — “IFN- $\gamma$  ELISA KIT” фірми “DIACLONE Res.” (США), TGF- $\beta_1$  — “TGF  $\beta_1$ , ELISA KIT” фірми “DRG Instruments GmbH” (Німеччина). Результати досліджень опрацьовували методами варіаційного статистичного аналізу з визначенням критерію Стьюдента за програмою “Biostat” на PC — PENTIUM II.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Наведені у таблиці дані свідчать, що в ексудативну фазу туберкульозного запалення концентрації в експіраті прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  перевищували контрольні величини в 3,3 рази ( $P < 0,01$ ), IFN- $\gamma$  — в 2,4 рази ( $P < 0,05$ ), тимчасом як концентрація TGF- $\beta_1$  не змінювалася і порівняно з продуктивною фазою була меншою у 5,3 рази ( $P < 0,001$ ).

У продуктивну фазу туберкульозного запалення рівень в експіраті IL-1 $\beta$  виявлявся на 33,3 % меншим за контроль ( $P < 0,05$ ), концентрація TNF- $\alpha$  не відрізнялася від контрольних показників ( $P > 0,05$ ), а концентрація IFN- $\gamma$  і TGF- $\beta_1$  перевищувала показники в осіб контрольної групи в 2,3 та 4,9 рази відповідно ( $P < 0,01$ ).

Таблиця

**Концентрації цитокінів (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta_1$ ) у експіраті хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень при продуктивній і ексудативній фазі специфічного запалення,  $\bar{x} \pm Sx$ ,  $n=10$**

Групи хворих	Фаза запалення	Вміст цитокінів, пг/мл			
		IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$	IFN- $\gamma$	TGF- $\beta_1$
Група контролю		33,9 $\pm$ 3,5	33,4 $\pm$ 4,6	28,3 $\pm$ 3,6	19,2 $\pm$ 3,2
Група 1	Ексудативна	109,41 $\pm$ 11,81 $P < 0,01$ $P_2 < 0,01$	110,80 $\pm$ 7,48 $P < 0,001$ $P_2 < 0,01$	67,40 $\pm$ 10,01 $P < 0,05$	17,55 $\pm$ 2,84
Група 2	Продуктивна	22,6 $\pm$ 3,4 $P_1 < 0,05$	29,8 $\pm$ 4,0	69,20 $\pm$ 10,90 $P_1 < 0,01$	93,2 $\pm$ 13,4 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$

*Примітка.*  $P$  — вірогідність різниць показників рівня цитокінів у експіраті основної групи хворих в ексудативній фазі специфічного запалення (1) щодо контролю;  $P_1$  — вірогідність різниць показників рівня цитокінів в експіраті групи хворих у продуктивній фазі специфічного запалення (2) щодо контролю;  $P_2$  — вірогідність різниць показників рівня цитокінів у експіраті між фазами специфічного запалення (групи 1–2).



Серед вірогідних міжгрупових розбіжностей слід звернути увагу на значне переважання в експіраті вмісту IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  ( $P < 0,001$ ) в ексудативній фазі туберкульозного запалення, тимчасом як у продуктивній фазі суттєво переважувала концентрація TNF- $\beta_1$  ( $P < 0,001$ ).

Інтегруючим показником взаємодії молекулярних медіаторів запалення, які визначають фазовий перебіг специфічної тканинної запальної регуляції процесу, є баланс цитокінів, що віддзеркалює універсальні імунологічні механізми боротьби з внутрішньоклітинним збудником [2].

На першому етапі реалізації клітинної імунної відповіді патоген захоплюється альвеолярними макрофагами, які руйнують МБТ у фаголізосомах і презентують їх антигени у складі комплексу МНС 2 класу CD4 $^+$  Т-клітинам. Цей процес супроводжується виділенням МФ IL-12, який активує НК-клітини і стимулює їх до генерації IFN- $\gamma$  [10].

Специфічно індукована продукція IFN- $\gamma$  антигеном МБТ *in vitro* є сурогатним маркером туберкульозної інфекції. Стимульовані МБТ моноцити активують продукцію лімфоцитами IFN- $\gamma$ , а природні кілери — НК-клітини здатні збільшувати продукцію IFN- $\gamma$  у відповідь на пряму стимуляцію мікобактеріальними олігодезоксинуклеотидами [10]. Легеневі МФ також збільшують його утворення при туберкульозі [11]. Окрім того, IFN- $\gamma$  генерують Т-клітини, які експресують  $\gamma\delta$ -рецептори і здатні самостійно розпізнавати невеликі мікобактеріальні протеїни та небілкові ліганди навіть за відсутності антигенпрезентуючих клітин [5; 11]. В експерименті первинний контакт із МБТ істотно збільшує у регіональних лімфовузлах кількість  $\gamma\delta$ -Т-клітин, які, крім того, накопичуються *in locus morbi*, що сприяє ранній лока-

лізації туберкульозного збудника [5].

Лімфоцити з фенотипом CD3 $^+$ , CD1 $^+$  клітин хворих на туберкульоз реагують з ліпідними або гліколіпідними антигенами МБТ у присутності антигенпрезентуючих клітин і взаємодіють із CD4 $^+$ , CD8 $^+$  Т-лімфоцитами, а з  $\gamma\delta$ -Т-клітинами виявляють цитотоксичну активність, що є необхідним для лімфоцитарної продукції IFN- $\gamma$  [5; 10], зростання рівня якого чітко простежується в наших дослідженнях — як в ексудативній, так і у продуктивній фазі специфічного запалення.

Антиген у складі МНС 2 класу, разом з IL-12 та IFN- $\gamma$  спонукає CD4 $^+$  Т-лімфоцити до перетворення у Th1 клітини. Останні виділяють IL-2, який стимулює проліферацію CD8 $^+$  цитотоксичних лімфоцитів, а також IFN- $\gamma$ , що активує МФ. Як МФ, так і CD4 $^+$  і CD8 $^+$  Т-лімфоцити здатні продукувати й інші цитокіни, зокрема TNF- $\alpha$  та IL-1 $\beta$  із відомими локальними та системними ефектами [4; 7; 11], що також підтверджено нашими дослідженнями щодо зростання концентрації цих цитокінів в ексудативній фазі туберкульозного запалення.

Відомо, що IL-1 $\beta$  є маркерним прозапальним цитокіном, який бере участь у сукупній реакції на МБТ [7]. У хворих на туберкульоз рівень IL-1 $\beta$  зростає як системно [7; 11], так і в ділянці вторгнення мікобактерій [4]. Експериментально доведено, що дефіцит IL-1 $\beta$  сприяє розмноженню збудника туберкульозу внаслідок дефектів утворення гранульоми [7].

Ще одним прозапальним цитокіном вважається також TNF- $\alpha$ , що має властивість знищувати хронічно інфіковані МФ, які не здатні до ефективного перетравлення захоплених МБТ, а CD8 $^+$  Т-лімфоцити спричинюють загибель інфікованих МФ, зокрема шляхом

ініціювання апоптозу [8; 9]. Стимуляція макрофагів антигенами МБТ підсилює продукцію прозапального TNF- $\alpha$ . Останній бере участь у формуванні гранульоми, сприяючи тим самим локалізації МБТ, оскільки у досліджуваних хворих генерація TNF- $\alpha$  збільшується саме в ділянці локалізації хвороби [9]. Активація макрофагів IFN- $\gamma$ , що виникає при цьому, дозволяє завершувати процес фагоцитозу МБТ. Водночас, паралельно індукується і синтез TGF- $\beta_1$ , який є потужним імуносупресором і володіє здатністю, обмежуючи запальну тканинну реакцію, реципрокно викликати третю проліферативну стадію запалення, тобто ініціювати фіброзогенез [6], що показано в наших дослідженнях у продуктивну фазу специфічного запалення.

## Висновки

На фоні гіперпродукції інтерферону- $\gamma$  в ексудативну фазу специфічного запалення на локальному рівні значно зростає рівень прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  та IL-1 $\beta$ , тимчасом як у продуктивну фазу істотно збільшується концентрація протизапального — TGF- $\beta_1$ , що супроводжується суттєвим зниженням концентрацій прозапальних цитокінів, особливо IL-1 $\beta$ .

**Перспективи подальших досліджень.** Надмірна локальна генерація TGF- $\beta_1$  у продуктивній фазі специфічного запалення, яка домінує при туберкульозі, є одним із факторів гальмування імунної реакції організму на мікобактеріальне вторгнення і тому потребує відповідної корекції. Зазначене зумовлює необхідність подальших досліджень щодо вивчення диференційованого застосування імуномодуляторів під час хіміотерапії хворих на легеневий туберкульоз залежно від фази тканинної запальної реакції.



## ЛІТЕРАТУРА

1. Деклараційний патент 43658, Україна, МПК А61В10/00. Спосіб діагностики фази патологічного процесу в хворих на туберкульоз легень / В. П. Шаповалов, О. Л. Кухарчук, В. І. Сливка, В. С. Самараш, М. М. Кузьмін (Україна). — № 20011042871. Заявл. 26.04.2001; опубл. 17.12.2001. Бюл. № 11. — 2 с.

2. Иммунокорректирующий эффект локорегиональной цитокиноterapiи у больных туберкулезом легких / Н. А. Хонина, О. Ю. Леплина, С. Д. Никонов и др. // Пробл. туберкулеза. — 2000. — № 4. — С. 21-23.

3. Чернушенко Е. Ф. Актуальные проблемы иммунологии в фтизиатрии и пульмонологии // Укр. пульмонол. журн. (Матеріали III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України). — 2003. — № 2 (10). — С. 94-96.

4. Cytokine production at the site of disease in human tuberculosis / P. F.

Barnes, S. Lu, J. S. Abrams et al. // Infect. Immun. — 1993. — Vol. 61, N 8. — P. 3482-3489.

5. An anti-inflammatory role for gamma delta T-lymphocytes in acquired immunity to Mycobacterium tuberculosis / C. D. D'Souza, A. M. Cooper, A. A. Frank et al. // J. Immunol. — 1997. — N 3. — P. 1217-1221.

6. Cross modulation by transforming growth factor- $\beta$  in human tuberculosis: Suppression of antigen-driven blastogenesis and interferon  $\gamma$  production / C. S. Hirsch, R. Hussain, Z. Toossi et al. // Immunology. — 1996. — Vol. 93. — P. 3193-3198.

7. Interleukin-1 signaling is essential for host defense during murine pulmonary tuberculosis / N. P. Juffermans, S. Florquin, L. Camoglio et al. // J. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 18, N 3. — P. 902-908.

8. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor al-

pha-neutralizing agent / J. S. Keane, R. P. Gershon, E. Wise et al. // N. Engl. J. Med. — 2001. — N 15. — P. 1098-1104.

9. Increased release of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha by bronchoalveolar cells lavaged from involved sites in pulmonary tuberculosis / K. Law, M. Weiden, T. Harkin et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. — 1996. — N 2. — P. 799-804.

10. Evidence for human CD4+ T cells in the CD1-restricted repertoire: derivation of mycobacteria-reactive T cells from leprosy lesions / P. A. Sieling, M. T. Ochoa, D. Jullien et al. // J. Immunol. — 2000. — N 9. — P. 4790-4796.

11. Innate Immunity to Mycobacterium tuberculosis / R. J. van Crevel, T. H. Ottenhoff, J. W. van der Meer et al. // Clinical Microbiology Reviews. — 2002. — April. — Vol. 15, N 2. — P. 294-309.

УДК 616-08:616.12-007.1:57.2

А. В. Беляков, В. Т. Селиваненко, А. В. Добруха,  
П. И. Пустовойт, М. В. Руденко, В. М. Янак

# ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ФОРМИРОВАНИЕ КОМПЕНСАТОРНОЙ ГИПЕРФУНКЦИИ МИОКАРДА У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В БЛИЖАЙШЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Одесский государственный медицинский университет,  
МОНИКИ (Москва)

Изменения условий кровообращения после оперативного вмешательства существенно влияют на состояние сердечной функции [3; 5]. При этом характер адаптации миокарда зависит от выраженности хирургического стресса [1; 9; 10]. Исследователями отмечено, что в пределах стресс-нормы наиболее часто страдает процесс расслабления желудочков [4; 6; 7], являясь длительное время причиной снижения насосной функции сердца. Вместе с тем, на компенсаторную гиперфункцию сердечной мышцы в ближай-

шем послеоперационном периоде может существенно влиять сопутствующая патология, вызывающая дооперационные морфологические изменения кардиомиоцитов или (и) усиливающая степень их стрессового поражения после хирургической агрессии [2; 7]. К таким факторам относится артериальная гипертензия (АГ), которая наблюдается в лечебных стационарах у 38–46 % больных [8]. Поэтому возможное развитие острой сердечной недостаточности всегда является многофакторным и требует для эффек-

тивного лечения точного анализа динамики сердечного цикла.

Цель работы — изучение изменений показателей диастолы миокарда правого желудочка в ближайшем послеоперационном периоде у больных с сопутствующей артериальной гипертензией.

## Материалы и методы исследования

Исследования проведены у 66 больных язвенной болезнью желудка в 1, 2, 3, 5 и 10-е сутки после операции. Степень риска — II–III (ASA). В

