

«Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Работа выполнена по плану НИР ФГБУ «НИИМПС» СО РАМН (№ гос. регистрации 01200950339).

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея о предикторах неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы (АБА) у детей с учетом факторов риска, иммунологических особенностей, цитокиновой регуляции межклеточных взаимодействий и полиморфизма промоторных регионов генов цитокинов, что обогащает научную концепцию о механизмах формирования неконтролируемого течения данного заболевания; предложены дополнительные иммунологические маркеры неконтролируемого течения тяжелой/среднетяжелой атопической бронхиальной астмы у детей; доказан вклад и ранговое место факторов риска при атопической бронхиальной астме у детей.

Теоретическая значимость работы заключается в том, что доказаны особенности эндогенной регуляции межклеточных взаимодействий, определяющие характер иммунного реагирования при неконтролируемой атопической бронхиальной астме у детей: снижение количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), CD4⁺, CD8⁺-клеток, снижение индекса (CD4⁺/CD8⁺), увеличение уровня IgE в сравнении с контролируемым течением атопической бронхиальной астмы и группой контроля; применительно к проблематике диссертации, наряду с традиционными клинико-анамнестическими, лабораторными и инструментальными методами исследования, применены у 143 детей обоего пола в возрасте от 6 до 17 лет, результативно использованы методы исследования клеточного, гуморального звеньев иммунитета, а также полиморфных вариантов промоторных регионов генов цитокинов; изложены сведения об ассоциативной связи C-590T полиморфного локуса гена *IL4* с увеличением концентрации IL-4 в сыворотке крови и его прогностически неблагоприятная роль в течении атопической бронхиальной астмы у детей; раскрыто, что присутствие полиморфного варианта промоторного региона гена C-592A *IL10* ассоциировано с уменьшением концентрации IL-10 в сыворотке крови; изучено, что генотип C/A *IL10* является прогностически благоприятным фактором в формировании характера течения атопической бронхиальной астмы у детей.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены

результаты исследования в практическую деятельность клинических отделений детской аллергологии и пульмонологии ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН (660020, г. Красноярск, ул. Шахтеров, 25), МБУЗ «Городская клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона» ГУЗ администрации г. Красноярска (660014, г. Красноярск, ул. Инструментальная, 12); внедрены в учебный процесс и научно-исследовательскую работу кафедры клинической иммунологии ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1); определены значимые факторы риска неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы у детей («раннее начало заболевания» (до 3 лет); отягощенный аллергологический анамнез; наличие коморбидной патологии – «атопический дерматит»; негативное влияние факторов окружающей среды – «избыточная сырость», «домашние животные», «курение мамы и папы»; социальные аспекты – «неполная семья», «один ребенок в семье», «низкий уровень материального дохода»), иммунологические предикторы и характерные изменения цитокинового статуса, что позволит своевременно проводить необходимые профилактические мероприятия.

В заключение необходимо отметить, что по материалам рассмотренных диссертаций опубликовано 190 печатных работ, в том числе опубликованных в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных Высшей аттестационной комиссией, – 42 статьи, 102 работы опубликованы в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов; депонировано 3 рукописи работ в организациях государственной системы научно-технической информации, аннотированных в научных журналах; имеется 5 публикаций в электронных научных изданиях; издано 4 учебных пособия и 9 методических рекомендаций, 1 монография, получено 3 патента РФ на изобретения; создана 1 программа для ЭВМ, имеющая свидетельство государственной регистрации.

Сведения об авторах

Штарик Светлана Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент, ученый секретарь диссертационного совета Д 208.037.01 при ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2125394; e-mail: shtarik@yandex.ru.

Аннотации, рецензии



© КУРТАСОВА Л. М.

УДК 612.017.1:616.381-002

РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ А. А. САВЧЕНКО, Д. Э. ЗДЗИТОВЕТСКОГО, А. Г. БОРИСОВА «ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ» (НОВОСИБИРСК: НАУКА, 2013. – 142 С.)

Л. М. Куртасова

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра клинической иммунологии, зав. – д. м. н., проф. Н. И. Камзалакова.

Резюме. Рецензируемая монография посвящена вопросам иммунологических и метаболических нарушений у больных распространенным гнойным перитонитом.

Ключевые слова: иммунитет, метаболизм, перитонит.

REVIEWS OF MONOGRAPHS A. A. SAVCHENKO, D. E. ZDITOVETSKY, A. G. BORISOV «IMMUNOMETABOLIC DISORDERS IN WIDESPREAD PURULENT PERITONITIS» (NOVOSIBIRSK, NAUKA, 2013. – 142 P.)

L. M. Kurtasova

Krasnoyarsk state medical university named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. *The monograph is devoted to the questions of immunological and metabolic abnormalities in patients with generalized purulent peritonitis.*

Key words: *immunity, metabolism, peritonitis.*

Распространённый гнойный перитонит (РГП) остаётся одной из нерешённых проблем современной абдоминальной хирургии. Сложный многоуровневый патогенез, трудности современной диагностики и прогнозирования заболевания, быстрая генерализация воспалительного процесса в брюшной полости с формированием синдрома системной воспалительной реакции и развитием полиорганной недостаточности на фоне декомпенсации защитных систем организма обуславливает тяжелое течение распространённого перитонита и высокий уровень летальности.

Учитывая важную роль иммунной системы в развитии распространённого гнойного перитонита, большой интерес представляет исследование метаболических показателей клеток иммунной системы (ИКК). Исследование метаболических параметров, в силу их информативности для характеристики функционального состояния клеток иммунной системы, позволит улучшить диагностику иммунных нарушений, оценить прогноз заболевания и правильно выбрать хирургическую тактику и объём интенсивной терапии у больных РГП.

В связи с чем, актуальность рецензированной монографии, представляющей анализ результатов исследования морфофункциональных параметров иммунной системы и метаболизма ИКК у больных распространённым гнойным перитонитом не вызывает сомнений.

В первой главе рассматриваются иммунорегуляторные аспекты РГП, а также современные хирургические и антимикробные методы лечения распространённого гнойного перитонита.

Широко известно, что течение инфекционного процесса в брюшной полости, характер и особенности развития гнойных послеоперационных осложнений определяются не только тяжестью заболевания, адекватностью выполняемого оперативного вмешательства и полнотой проводимой интенсивной терапии. Во многом они зависят от характера происходящих в системе иммунитета изменений.

Системная иммуносупрессия нарастает параллельно с манифестацией признаков системной воспалительной реакции, которая клинически может маскировать факт её развития и углубления. В действительности тяжёлая дисфункция иммунной системы является не просто ранним и надёжным признаком развивающейся полиорганной недостаточности, а во многом обеспечивает её возникновение и последующее прогрессирование.

Состояние иммунной системы у больных РГП характеризуется снижением активности Т-клеточного звена за счет увеличения числа супрессорных клеток, дисиммуноглобулинемией, выражающейся снижением уровня Ig A и увеличением концентрации Ig M и Ig G, а также угнетением поглотительной способности нейтрофилов.

Отмечается гиперкортизолемиа, блокируется активность стресс-лимитирующих рецепторов ИКК. Нарушение баланса стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов клеток иммунной системы при перитоните сопровождается иммунодефицитом.

Предполагается, что нарушения в иммунной системе имеют решающее значение для развития различных осложнений перитонита. В то же время механизмы иммунопатогенеза РГП изучены не достаточно.

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что в лечении распространённых форм перитонита не произошло принципиальных изменений. Очевидно, что в основе тактики лечения РГП должен быть разумный выбор способов выполнения хирургического вмешательства, а также патогенетически оправданная целенаправленная антибактериальная терапия.

Вторая глава касается метаболических механизмов реактивности клеток иммунной системы.

В настоящее время не вызывает сомнений, что в основе функциональных проявлений лимфоцитов лежат их метаболические реакции. При этом учитывая, что все модуляторы функциональной активности лимфоцитов прежде всего изменяют метаболизм клеток, переключая субстратный поток с одного метаболического пути на другой, влияя на энергетику клетки и синтетические процессы, нарушения иммунной системы не могут не иметь метаболической основы.

Так, обнаружена активация ферментов гликолиза и пентозофосфатного цикла в лимфоцитах при развитии реакции бласттрансформации. Доказана зависимость экспрессии на лимфоцитах крови CD4- и CD8-антигенов от внутриклеточной концентрации аденозина и аденозиндифосфорной кислоты. Обнаружено, что глутатион может непосредственно модулировать пролиферацию Т-лимфоцитов. Особенно высокой информативностью для исследования метаболизма ИКК обладают окислительно-восстановительные ферменты. Это связано с тем, что, являясь основными переносчиками электронов в клетке, они осуществляют ключевые реакции клеточного метаболизма, и координируют сопряжённые метаболические пути.

Выраженность энзиматических изменений в ИКК зависит от активности и тяжести воспалительного процесса. Следует отметить, что активность метаболических ферментов претерпевает изменения в динамике заболевания, отражая, направленность развития патологического процесса. При положительном эффекте терапии и стабилизации воспалительного процесса происходит позитивная перестройка ферментативного статуса в ИКК. При нарастании патологических изменений метаболические нарушения усиливаются вплоть до развития депрессии. В связи с чем, становится очевидно, что энзиматические изменения в клетках иммунной системы

объективно отражают состояние воспалительного процесса и могут использоваться при мониторинге течения заболевания, для оценки эффективности проводимой терапии и прогноза. Поэтому представляет интерес изучения метаболических нарушений клеток иммунной системы при РГП и возможности прогнозирования, с учетом выявленных изменений, исхода заболевания.

С клинической точки зрения интерес представляет третья глава монографии, посвященная описанию клинической картины больных распространенным гнойным перитонитом и анализ структуры антибиотикорезистентности аэробных возбудителей внебольничного и госпитального происхождения перитонита. Изучив структуру выделенных возбудителей авторы установили, что наиболее часто, как при внебольничном, так и при госпитальном перитоните, выделялась *E. coli*. При госпитальном перитоните значимо чаще, чем при внебольничном, выделялась *Acinobacter spp.* и *P. acruiginosa*. Частота *S. aureus* при внебольничном и госпитальном перитоните была одинаковой. Следует отметить, что при этапном хирургическом лечении внебольничного РГП микробный пейзаж перитонеального экссудата менялся с каждой последующей программируемой санацией. При этом менялась антибиотикорезистентность выделенных штаммов микроорганизмов. При этапном хирургическом лечении госпитального РГП подобной динамики микробного пейзажа перитонеального экссудата не наблюдалось. Все выделенные штаммы семейства *Enterobacteriaceae* сохраняли максимальную чувствительность к карбопенемам. В то же время чувствительность штаммов, выделенных при госпитальном перитоните, была значительно ниже, чем при внебольничном перитоните. Детальное изучение структуры и чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, выделенных у больных РГП позволило авторам сделать следующее заключение. Микробиологическое исследование у больных РГП является основой как для адекватной и своевременной индивидуальной антибактериальной терапии, так и для прогноза и планирования антибактериальной терапии в будущем.

Наибольший научно-практический интерес представляет четвертая глава монографии, в которой авторы представили результаты исследования иммунологических показателей и уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в клетках иммунной системы у больных РГП. Анализ полученных данных показал изменения в иммунной системе у больных РГП, которые характеризуются недостаточностью клеточного звена на фоне повышения активности гуморального иммунитета. Авторы отмечают, что при повышении концентрации провоспалительных цитокинов (IL1, IL6, IFN, TNF) в крови больных РГП нарушаются механизмы взаимосвязи цитокинов с показателями Т-клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что, по-видимому, связано с нарушениями в дифференцировке и созревании клеток иммунной системы, а также миграции клеток в зону воспаления. Авторами установлены особенности энзиматической активности лимфоцитов больных РГП. Обнаружена закономерность изменения ферментативных показателей в зависимости от степени тяжести РГП и исхода заболевания. Исходя из информативности показателей активности исследуемых энзимов в нейросетевой модели при классификации по исходу РГП, авторами разработан метаболический коэффициент, обладающий прогностической значимостью. Чувствительность метода составляет 94,4%, специфичность – 100%.

Нейтрофильные гранулоциты занимают одну из наиболее активных позиций в системе гуморально-клеточной кооперации крови. Эти клетки составляют первую линию противомикробной защиты. Обладая высокой реактивностью, они способны быстро функционально перестраиваться в ответ на воздействие агентов различной природы, кроме того активированные нейтрофилы сами становятся мощными эффекторами пусковых и регуляторных механизмов каскадных реакций, обеспечивающих развитие воспаления и проявление цитотоксической активности. В связи с этим исследование иммунопатогенеза РГП не может быть полным без изучения критериев, характеризующих функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов крови – одной из систем, обеспечивающих защитные реакции организма. Согласно полученным авторами результатам у больных РГП наблюдается высокий уровень «дыхательного взрыва» в нейтрофилах периферической крови за счет продукции как первичных, так и вторичных активных форм кислорода. При этом способность нейтрофилов крови больных РГП к быстрой выраженной активации НАДФН-оксидазы сопровождается быстрым истощением метаболических резервов. Исследование уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах позволило авторам охарактеризовать метаболизм данных клеточных популяций у больных РГП, а также выявить зависимость изучаемых энзиматических показателей от степени тяжести РГП. Доказано, что изменения метаболических реакций в нейтрофилах при средней степени тяжести РГП определяют более высокую реактивность фагоцитирующих клеток, чем при тяжелой степени заболевания. Кроме того, авторы обнаружили изменения хемилюминесцентного ответа и энзиматической активности нейтрофилов у больных РГП в зависимости от исхода заболевания. На фоне снижения интенсивности пластических процессов и дисбаланса энзиматической активности в азотистом обмене у больных РГП при неблагоприятном исходе заболевания повышается активность энзимов, характеризующих уровень анаэробного и аэробного дыхания. В то же время при отсутствии выраженных изменений активности ферментов, отражающих уровень внутриклеточных энергетических процессов у больных РГП при благоприятном исходе заболевания повышается уровень спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции и снижается индекс активации нейтрофилов. При этом люминол-зависимая хемилюминесценция нейтрофилов больных РГП не зависит от исхода заболевания.

Таким образом, результаты проведенных исследований дополняют фундаментальные исследования по изучению иммунопатогенеза РГП. Учитывая высокую информативность метаболических показателей для характеристики функционального состояния клеток иммунной системы исследование данных параметров позволит улучшить диагностику иммунных нарушений у больных РГП, правильно выбрать тактику иммунокорректирующей терапии с учетом выявленных иммунометаболических нарушений.

Книга представляет интерес для клинических иммунологов, хирургов, а также рекомендуется для студентов и аспирантов вузов медико-биологического профиля.

Сведения об авторах

Куртасова Людмила Михайловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2201552; e-mail: sibmed-obozenie@yandex.ru.