

**О некоторых патобиохимических и иммунопатогенетических механизмах полиорганной недостаточности при лептоспирозе**

Городин В.Н.

*Городская клиническая инфекционная больница,  
Краснодар*

Тяжелое течение лептоспироза сопровождается развитием полиорганной недостаточности, которая является основной причиной летальных исходов при этом заболевании [Городин В.Н., 1998, 2002; Авдеева М.Г., 2003]. Пусковым механизмом развития патологического процесса при лептоспирозе является воздействие на макроорганизм лептоспир и их эндотоксинов (ЛПС). Тяжесть течения болезни определяется как свойствами возбудителя, так и состоянием неспецифической резистентности организма.

Среди патобиохимических процессов, сопровождающих тяжелое течение лептоспироза, важное место отводится свободнорадикальному окислению (СРО). В качестве факторов инициирующих перекисное окисление липидов (ПОЛ) при лептоспирозе могут выступать различные активные формы кислорода (АФК). На усиление процессов липопероксидации при лептоспирозе указывают ряд авторов [Пискунов О.В., 1996; Шувалова Е.П. и соавт., 1996; Городин В.Н., 2003]. Процессы ПОЛ протекающие преимущественно в клеточных мембранах под действием АФК приводят к их повреждению, изменению трансмембранного ионного баланса и гибели клетки. Образующиеся в процессе липопероксидации малоновый диальдегид (МДА) и ненасыщенные альдегиды обладают выраженной цитотоксичностью, подавляют активность гликолиза и окислительного фосфорилирования, ингибируют синтез белка и нуклеиновых кислот, окисляют белковые SH-группы, угнетают синтез белка и нуклеиновых кислот [Шепелев А.П. и соавт., 2002]. Окисление  $Fe^{2+}$  гемоглобина гидроксилрадикалом ( $OH^{\cdot}$ ) интенсифицирует процессы ПОЛ, в результате образуется метгемоглобин. Накопление метгемоглобина снижает кислородную ёмкость эритроцитов, приводит к гипоксии, которая в свою очередь усугубляет метаболические расстройства при лептоспирозе [Ларин Ф.И., Городин В.Н., 1996]. В обычных условиях интенсивность ПОЛ на стабильном физиологическом уровне контролируется собственной эндогенной антиоксидантной системой (АОС). У больных лептоспирозом отмечены существенные изменения активности ферментативных и неферментативных показателей АОС со значительным снижением её емкости, особенно в разгаре заболевания - периоде органических поражений [Зотов С.В., Городин В.Н., 2003].

Усиление липопероксидации клеточных мембран и происходящие при этом цитодеструктивные процессы отражаются на функционировании и пролиферации иммунокомпетентных клеток. Воспалительный ответ, возникающий в ответ на внедрение в организм лептоспир, сопровождается высвобождением большого числа регуляторных пептидов, в том числе цитокинов, которые на уровне организма осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кровяной и другими системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию защитных реакций.

В рамках иммунной системы цитокины осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом, действуя в обоих направлениях [Симбирцев А.С., 2003]. У наблюдаемых нами больных лептоспирозом отмечено повышение в крови уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2,  $TFN_{\alpha}$ ) практически во всех периодах болезни [Городин В.Н., 2003; Estavoyer J. et al., 1991]. Характер этих изменений, их продолжительность зависели от тяжести течения и периода заболевания. Максимальной выраженности изменения отмечены у больных с тяжелыми и крайне тяжелыми желтушными формами при формировании полиорганной недостаточности.

Таким образом, для тяжелых форм лептоспироза, осложненных полиорганной недостаточностью, характерно значительное усиление процессов перекисного окисления липидов на фоне снижения антиоксидательного потенциала крови. Развитие системного воспалительного ответа при лептоспирозе сопровождается значительным увеличением концентрации провоспалительных цитокинов и развитием иммунопатологических процессов.

**Провоспалительные цитокины и тромбоцитарный гемостаз у больных лептоспирозом**

Городин В.Н.

*Городская клиническая инфекционная больница,  
Краснодар*

Лептоспирозный эндотоксин (липополисахарид) обладает широким спектром биологической активности [Лебедев В.В. и соавт., 2001; Городин В.Н., Лебедев В.В., 2002]. Инициация эффектов липополисахарида (ЛПС) связана с гидрофобным регионом – липидом А, взаимодействие которого с клетками-мишенями ведет к секреции цитокинов воспаления. При патологии установлена взаимосвязь между гемостатическими и воспалительными реакциями при повреждении тканей, в которой ключевым звеном выступает взаимодействие полиморфноядерных лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Эту кооперацию с участием ряда интегринов, регулируют в том числе цитокины, производные радикалов кислорода, вызывающие усиленную коагуляцию и репарацию тканей в очаге воспаления [Александров А.В. и соавт., 1997; Солпов А.В., 2001].

ЛПС лептоспир оказывает прямое цитотоксическое действие на тромбоциты и вызывает их агрегацию [Беляк Г.М., 1986]. Участвующий в инициации агрегации тромбоцитов фактор активации тромбоцитов – PAF, воздействует также на адгезию полиморфноядерных нейтрофилов к эндотелию сосудов [Лебедев В.В. и соавт., 2004; Isogai E. et al., 1989, 1997].

Целью настоящей работы стало изучение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, 6,  $TNF_{\alpha}$ ) и сопоставление полученных результатов с состоянием тромбоцитарного гемостаза у больных лептоспирозом в динамике болезни.

Цитокиновый профиль определяли у 32 больных иктерогеморрагическим лептоспирозом (29 мужчин, 3 женщины) в возрасте от 15 до 67 лет. В 28 случаях

заболевание протекало в тяжелой, в 4 случаях – среднетяжелой форме. Содержание провоспалительных цитокинов определяли «сэндвичевым» иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов «CYTIMMUNE (Sciences inc., США)». Установлено, что на первой неделе заболевания концентрация провоспалительных цитокинов превышала аналогичные показатели в контроле в 11,7 – 13,8 раз. В период разгара заболевания (органных поражений) были отмечены максимальные значения, причем в группе больных с тяжелым течением показатели были достоверно выше, в сравнении с группой больных со среднетяжелым течением. В периоде ранней реконвалесценции сохранялись повышенные концентрации цитокинов, их нормализация отмечалась на 4-5 неделях от начала заболевания только при отсутствии бактериальных осложнений.

Одновременно было установлено, что у 98,9 % из числа обследованных больных лептоспирозом, тромбоцитопения развивалась уже в начальном периоде заболевания. Количество тромбоцитов было, в среднем  $129,1 \pm 4,4 \times 10^9/\text{л}$ , что существенно ниже нормальных показателей здоровых лиц. В периоде разгара, у больных с тяжелым течением болезни, количество тромбоцитов колебалось от 13,0 до  $153,5 \times 10^9/\text{л}$ , и составляло в среднем  $114,7 \times 10^9/\text{л}$ . У больных с неблагоприятным исходом заболевания, уровень тромбоцитопении был достоверно ниже, чем в группе больных с тяжелым течением с благоприятным исходом.

Таким образом, при лептоспирозе существует связь между тромбоцитарным гемостазом и уровнем провоспалительных цитокинов. В то же время общеизвестна достоверная корреляция между частотой регистрации тромбоцитопении и тяжестью течения заболевания [Edwards C.N. et al., 1982; Raoult d. et al., 1983]. Поэтому определение уровня провоспалительных цитокинов крови и показателей тромбоцитарного гемостаза может служить одним из прогностических критериев степени тяжести и исходов лептоспироза.

#### **Цитохимия катионного белка при острых пневмониях**

Губжокова Е.Б.

*Кабардино-Балкарский государственный университет, Нальчик*

Актуальность изучения неспецифической резистентности организма в динамике острой пневмонии вирусной этиологии связана с высокой заболеваемостью в периоды эпидемий гриппа, тяжестью течения, наличием тяжелых осложнений и летальных исходов. В связи с этим, представляется интересным изучение содержания катионных белков, являющихся важнейшими компонентами интралейкоцитарной микробцидной системы нейтрофильных лейкоцитов, в зависимости от стадии, степени тяжести патологического процесса, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний.

Обследовано 57 больных острой пневмонией (24 женщины и 33 мужчин) в возрасте от 17 до 72 лет, нахо-

дившихся на лечении в центре инфекционных болезней во время эпидемии гриппа 2004 года. Развитие пневмонии в первые 4 дня после начала гриппа расценивалось как ранняя гриппозная пневмония (16 наблюдений), присоединение пневмонии на 5-10 день – как вирусно-бактериальная (23) и в более позднем периоде – как постгриппозная пневмония (18). У 13 больных пневмония протекала на фоне сопутствующих хронических заболеваний различной природы. Цитохимическое исследование содержания катионного белка проводилось по методике М.Г. Шубича (1974) в модификации Б.С. Нагоева (1983), для количественного учета использовался принцип Карлов (1955). Определение содержания катионного белка проводилось в разгар заболевания, в период угасания клинических симптомов и в периодах ранней и поздней реконвалесценции.

У всех больных острой ранней гриппозной пневмонией (чисто вирусной), у больных пневмонией вирусно-бактериальной природы и постгриппозной (бактериальной) отмечено значительное и достоверное угнетение активности катионных белков, максимально выраженное в периоде разгара заболевания. В периоде угасания клинических проявлений параллельно снижению лихорадки, симптомов интоксикации, улучшению общего самочувствия, уменьшению слабости, головной боли, катаральных явлений наблюдалось постепенное и ступенеобразное повышение интралейкоцитарного протеина с приближением к норме в периоде ранней реконвалесценции, то есть, перед выпиской из стационара. В периоде поздней реконвалесценции (через 1-2 месяца после выписки) наступала нормализация уровня катионного белка в лейкоцитах. Сравнение показателей содержания катионного белка при указанных клинических формах выявило более глубокие сдвиги при вирусно-бактериальной и бактериальной пневмониях, чем при ранней гриппозной. Изменения активности катионного белка в нейтрофилах прямо пропорционально зависели от степени тяжести острой пневмонии – чем тяжелее протекало заболевание, тем выраженнее было угнетение катионного белка. При пневмониях, протекавших на фоне сопутствующих воспалительных заболеваний (холецистит, пиелонефрит, энтероколит и др.) отмечены существенно более глубокие сдвиги в содержании катионного белка, чем при пневмониях без сопутствующих заболеваний.

Таким образом, изучение содержания катионного белка лейкоцитов при острых пневмониях различной природы выявило закономерное угнетение внутриклеточного протеина, зависящее от клинической формы, стадии, степени тяжести заболевания и полноты выздоровления.