

Сроки консервативного лечения трофических язв до выполнения операции на венах нижних конечностей были меньше ( $p < 0,05$ ) у больных 3-й контрольной группы (15,4±0,7 дней) по сравнению с 2-й (20,6±0,9 дней) и 1-й (32,4±0,8 дней) контрольных групп.

Самые благоприятные результаты предоперационного лечения установлены у больных основной группы при применении мелиацила и магнитолазеротерапии. В среднем сроки подготовки язв к окончательному методу их закрытия – аутодермопластике у больных этой группы (3,9±0,4 дней) меньше, чем у пациентов контрольных групп ( $p < 0,05$ ). Оно было наиболее эффективным и у больных, у которых после приживления аутоаутодермопластативных произведены оперативные вмешательства на венах нижних конечностей. Операции на венах после аутодермопластики выполнены у больных этой группы через 6,2±0,5 дней. Эти сроки достоверно меньше, чем у пациентов первой, второй и третьей контрольных групп ( $p < 0,05$ ). Продолжительность консервативного лечения трофических язв перед операциями на венах нижних конечностей у больных основной группы (11,7±0,5 дней) также меньше таковой пациентов контрольных групп ( $p < 0,05$ ). Хорошие результаты приживления кожных трансплантатов установлены у всех больных основной, 2 и 3 контрольных групп и удовлетворительные у пациентов 1- контрольной группы, в предоперационном лечении язв которых применяли 1% раствор диоксида, а затем облепиховое масло. Полного отторжения кожных лоскутов как у больных основной, так и контрольных групп нет. Нагноение в области донорского участка кожи не было у пациентов основной и контрольных групп. Сроки пребывания в стационаре больных, в комплексном лечении которых входили аутодермопластика, у пациентов основной группы (12,9±0,6 дней) меньше ( $p < 0,05$ ), чем у больных первой (33,2±1,0 дней), второй (22,4±1,0 дней) и третьей (16,2±0,6 дней) контрольных групп.

Длительность стационарного лечения больных, в лечении которых применяли аутодермопластику и операции на венах нижних конечностей, у пациентов основной группы (20,5±0,5 дней) меньше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с аналогичными больными первой (34,6±1,3 дней), второй (27,1±0,5 дней) и третьей (24,6±0,6 дней) контрольных групп. Сроки стационарного лечения больных, у которых наступило заживление язв под воздействием комплексной консервативной терапии и в последующем, у которых выполнены оперативные вмешательства на венах нижних конечностей, также меньше ( $p < 0,05$ ) пациентов основной группы (21,4±0,9 дней), чем у больных первой (44,2±1,4 дней), второй (32,4±1,3 дней) и третьей контрольных групп (26,3±0,5 дней). Сочетанное местное использование мелиацила и физических методов, особенно магнитолазеротерапии приводит по данным проведенных нами исследований к снижению бактериальной обсемененности, быстрому завершению стадии воспаления, стимулирует процессы репаративной регенерации тканей, обеспечивает сокращение сроков предоперационного лечения трофических язв. Установленный положительный эффект обусловлен взаимопотенцирующим действием мелиацила и физических методов воздействия. Высокая эффективность использования мелиацила и магнитолазеротерапии подтверждена морфофункциональным изучением течения раневого процесса и в опыте на 54 беспородных крысах. У 18 крыс основной серии применяли мелиацил и магнитолазеротерапию. В первой контрольной серии (18 крыс) лечение не велось, во второй контрольной серии (также 18 крыс) использовали только мелиацил. Самые благоприятные результаты выявлены у крыс основной серии (сроки лечения раневого процесса – 6,9±0,3 дней). При этом сроки заживления ран у крыс 1-й контрольной серии – 22,8±0,8 дней, у животных 2-й контрольной серии – 11,0±0,3 дней.

**Выводы.** Мелиацил и магнитолазеротерапия могут быть успешно применены для подготовки больных с трофическими язвами нижних конечностей к хирургическим вмешательствам (аутодермопластике, операциям на венах нижних конечностей). В среднем сроки подготовки трофических язв к аутодермопластике (окончательному методу их закрытия) меньше, чем при использовании 1% раствора диоксида и облепихового масла в 2,9 раза, только мелиацила – в 1,8 раза, мелиацила и лучей лазера – в 1,3 раза. Сроки стационарного лечения больных, в комплексном лечении которых применена аутодермопластика, меньше в основной группе по сравнению с 1,2 и 3 контрольными группами в 2,5; 1,7 и 1,2 раза. Сочетанное местное использование мелиацила и магнитолазеротерапии позволяет сократить продолжительность

пребывания в стационаре пациентов, в комплексном лечении которых входит аутодермопластика и операции на венах нижних конечностей, в 1,7 раза в сравнении с таковыми при применении 1% р-ра диоксида и облепихового масла, в 1,3 раза – при лечении язв мелиацилом и 1,2 раза – мелиацилом и лазерным излучением. Сроки предоперационной подготовки больных основной группы к оперативным вмешательствам на венах нижних конечностей меньше, чем у больных контрольных групп в 2,7; 1,7 и 1,3 раза, а сроки пребывания их в стационаре также меньше, чем у пациентов контрольных групп в 2; 1,5 и 1,2 раза. Применение мелиацила и магнитолазеротерапии для предоперационного лечения трофических язв позволяет благодаря сокращению сроков лечения получить значительный экономический эффект. Сочетанное использование мелиацила и физических методов хорошо переносится больными, осложнений не наблюдали.

#### Литература

1. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение параметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л., Медицина, 1973, 141 с.
2. Жуков Б.Н., Лысов Н.А., Богуславский Д.Г. // Мат-лы 2-й конф. ассоциации флебологов России. М., 1999, С.10.
3. Любарский М.С. и др. // Бюллетень Восточно-Сибирского НЦ СО РАМН. Иркутск, 2001.3(17). Т. 1. С.112–115.
4. Нузов Б.Г. Стимуляция репаративной регенерации тканей. М., Медицина, 2005, 165 с.
5. Петров В.И. Свободная пересадка кожи. Показания и техника. Л., Медицина, 1964, 146 с.
6. Романовский А.В., Садов С.В., Шульман Я.Г. // Мат-лы Всерос. конф. хирургов. Пятигорск, 2001, С.106–107.
7. Светухин А.М., Амирасланов Ю.А. Гнойная хирургия: современное состояние проблемы. М.: Трида-Х, 2004, С.622–640.
8. Тебердиев Ю.Б., Арутюнян Р.Х., Попов А.В. // Мат-лы Всерос. конф. хирургов. Пятигорск, 2001, С.110.

УДК 616-006.363

ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 НА ДИНАМИКУ ЦИТОКИНОВОГО БАЛАНСА У БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ

И.Н. ПЯТАКОВА, В.М. ЖЕНИЛО\*

**Ключевые слова:** миома матки, адекватная анестезия

В структуре гинекологической заболеваемости миомы матки в настоящий момент занимают второе место после воспалительных процессов [1]. В настоящий момент есть основания утверждать, что развитие миомы матки сопровождается изменениями иммунного статуса женщин [2, 3, 19]. Они касаются дифференцировки иммунокомпетентных клеток, синтеза интерлейкинов, интерферонов, активности системы комплемента и др. Операционный стресс индуцирует дезорганизацию функций ЦНС, нейроэндокринной и иммунной систем. Их дискоординация приводит к гиперпродукции медиаторов воспаления (цитокинин, эйкозаноидов), активных кислородосодержащих метаболитов, стрессовых гормонов, кининов и др., обуславливая проявление общей (системной) воспалительной реакции [16, 6, 4]. Системная воспалительная реакция организма связана также с дисбалансом про- и противовоспалительных медиаторов [17]. Значимая роль в ее развитии отводится клеткам-продуцентам медиаторов агрессии, таким как активированные нейтрофилы, макрофаги, моноциты, эндотелиальные клетки [18].

При выбросе в системный кровоток большого количества провоспалительных медиаторов (интерлейкинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли (ФНО)) развивается острофазовая реакция, которая контролируется эндогенными антагонистами, такими как ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, растворимые рецепторы к ФНО, получившими название противовоспалительных медиаторов [11, 7]. За счет поддержания баланса между про- и противовоспалительными медиаторами создаются предпосылки для уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза. Однако при выраженном воспалении некоторые цитокины (ФНОα, ИЛ-1, ИЛ-

\* Ростовский ГМУ, г. Ростов-на-Дону

6, ИЛ-10) могут проникать в системную циркуляцию, накапливаться там в количествах, достаточных для реализации повреждающих эффектов и развития синдрома моно- и полиорганной дисфункции [13, 11, 7]. Провоспалительные цитокины вызывают «кислородный взрыв» эндотелиальной клетки, который на фоне истощения антиоксидантной системы ведет к активации ПОЛ и альтерации сосудистого эндотелия [5, 9]. Нарушение микроциркуляции, тканевая гипоксия, интоксикация, вызванная выбросом медиаторов, попадающих в кровоток, служат основой возникновения окислительного стресса [12, 20, 21].

Ранний послеоперационный период также характеризуется гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8), которые являются ключевыми факторами в развитии РДСВ, ДВС-синдрома и обуславливают раннюю летальность [14, 22]. Стресс – реакция иммунной системы ведет к многообразным метаболическим нарушениям, развитию синдрома гиперметаболизма, снижению толерантности к инфекции, более медленному заживлению ран [8–10]. В связи с изложенным, актуальным является вопрос о включении в план анестезиологической защиты от операционного стресса у больных миомой матки препарата, способного обеспечить взаимосвязь нервной, эндокринной и иммунной систем. Целью нашего исследования явилась разработка оптимального варианта анестезиологического пособия на основе изучения влияния рекомбинантного интерлейкина-2 человека на цитокиновый баланс у гинекологических больных во время анестезии и в послеоперационном периоде.

**Методы.** Исследования проведены в условиях рандомизации у 38 больных с одинаковой хирургической патологией, находившихся в клинике гинекологии Рост ГМУ с диагнозом: миома матки, осложненная выраженным болевым синдромом. Все пациентки соответствовали II–III группе анестезиологического риска по классификации ASA. Количество больных в исследуемых группах было достаточным для статистического анализа. Для определения уровня цитокинов (интерлейкина-1 $\beta$ , рецепторного антагониста интерлейкина-1, интерлейкина-4, фактора некроза опухолей) в сыворотке периферической крови пациенток применяли метод твердофазного иммуноферментного анализа с помощью двойных моноклональных антител и конъюгата стрептавидин-пероксидазы. Использовали набор реагентов фирмы «Цитокин» (Санкт-Петербург). Кровь у обследуемых женщин забиралась из локтевой вены в стерильные центрифужные пробирки и немедленно центрифугировалась при 3 000 об/мин в течение 7-8 минут. Отбиралась сыворотка и не позднее 10 минут от забора крови помещалась в морозильную камеру с температурой ниже минус 20° С. Анализ сыворотки производили на автоматическом анализаторе «ALISE» (Италия).

Определение показателей цитокинового баланса осуществляли на следующих этапах исследования: 1 – за сутки до оперативного вмешательства (полученные данные принимались за исходные); 2 – спустя 3 часа после наиболее травматичного этапа операции; 3 – на третьи сутки после оперативного вмешательства. По принципу подхода к лечению все больные были разделены на две группы. Первую группу составили 19 пациенток, которым проводилось лечение в соответствии с клинико-диагностическими стандартами, принятыми в гинекологии. Пациентки получали антибактериальную терапию (амоксиклав в сочетании с препаратами метронидазола или цефалоспорины II–III поколения совместно с препаратами метронидазола или фторхинолоны), витаминотерапию, гемостатические препараты, анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, антикоагулянты (клексан, фраксипарин) по показаниям, а также инфузионную терапию. Вторую группу составили 19 больных, которым дополнительно к описанному лечению вводился рекомбинантный интерлейкин-2 (ронколейкин) за 24 часа до операции в виде внутривенной инфузии 1 мг препарата, разведенного в 400 мл физиологического раствора с добавлением 4-8 мл 10% раствора альбумина в течение 4-6 часов со скоростью 1-2 мл / мин. Контролем служили показатели 11 здоровых доноров. У всех 38 больных, участвовавших в исследовании, при поступлении в хирургический стационар шло определение степени тяжести по шкале АРАСНЕ III (система тяжести состояния и прогноза).

При анализе параметров гомеостаза по данной шкале установлено, что в удовлетворительном состоянии были 20 пациенток (52%), а со средней степенью тяжести – 18 (48%). По шкале АРАСНЕ III удовлетворительное состояние соответствовало 9-11 баллам, средняя степень тяжести – 11-25 баллам. В предопераци-

онном периоде больным средней степени тяжести проводилась наряду с клиническими и лабораторными исследованиями дополнительная подготовительная терапия с участием специалистов (по показаниям после проведенной терапии, по стандартам «Стандарты (протоколы) диагностики и лечения при заболеваниях органов сердечно-сосудистой системы, пищеварения, сосудистой патологии нижних конечностей», Ростов-на-Дону, 2004). Премедикация I-й и 2-й групп не отличалась. За 12 ч до операции больным внутримышечно вводили 1,0 мл 1% раствора димедрола и 2 мл 0,5% раствора диазепам. Премедикация I проводилась за 1-1,5 ч до оперативного вмешательства (внутримышечное введение 2,0 мл 0,5% раствора диазепам и 1,0 мл 1% раствора кеторола). Премедикация II выполняли на операционном столе (в/в введение атропина – 5–7 мкг/кг, димедрола – 0,15 мг/кг, диазепам – 0,15 мг/кг и промедола – 0,2–0,3 мг/кг).

Общая анестезия у больных обеих групп осуществлялась следующим образом. С целью прекураризации внутривенно вводили ардуан в дозе 15-20 мкг/кг, затем переходили к индукции тиопенталом натрия – 4–5 мг/кг (в среднем – 250–300 мг) либо пропופолом – 1,5 мг/кг в сочетании с кетамин – 1,5 мг/кг, после чего на фоне тотальной миоплегии дитилином в дозе 15–30 мг/кг выполняли оротрахеальную интубацию и перевод больной на ИВЛ воздушно-кислородной смесью (FiO<sub>2</sub> – 0,5) в режиме умеренной гипервентиляции. Перед кожным разрезом вводили фентанил в дозе 5 мкг/кг и дроперидол в дозе 0,1–0,2 мг/кг. Анестезию поддерживали тиопенталом натрия в дозе 0,7-1,5 мг/кг каждые 30–40 мин, либо пропופолом (1 мг/кг), либо сочетанием пропופола с кетамин – 0,75 мг/кг (но не более 100 мг за 2-3 ч анестезии). Миоплегию поддерживали дробным введением ардуана в общепринятых дозах. В качестве наркотического анальгетика использовали фентанил (2,5–3 мкг/кг/ч).

Статистическая обработка результатов велась с определением средней арифметической и ошибки средней. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы STATISTICA (Statsoft 6.0). Достоверность различий между исследуемыми группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента и Вилкоксона после проверки распределения на нормальность. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие достоверности p<0,05.

Таблица 1

**Показатели цитокинового баланса у гинекологических больных на фоне стандартного варианта анестезиологического пособия по сравнению с показателями здоровых доноров (M $\pm$ m)**

Критерий	Контроль (n=1), пг/мл	Показатели на разных этапах исследования (n=19) пг/мл		
		I	II	III
Интерлейкин-1 $\beta$ (ИЛ-1 $\beta$ )	69,4 $\pm$ 3,17	137,28 $\pm$ 4,01*	206,97 $\pm$ 11,17**	178,75 $\pm$ 12,3**
Рецепторный антагонист интерлейкина-1 (ра-ИЛ-1)	425,7 $\pm$ 13,7	99,43 $\pm$ 3,82*	120,9 $\pm$ 3,09*	108,26 $\pm$ 3,1*
Интерлейкин-4 (ИЛ-4)	3,5 $\pm$ 0,23	14,02 $\pm$ 1,14*	10,4 $\pm$ 1,02*	4,96 $\pm$ 0,1**
Фактор некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ )	2,45 $\pm$ 0,1	1,80 $\pm$ 0,10	4,09 $\pm$ 0,1**	4,19 $\pm$ 0,1*

Примечание: \* - уровень значимости p $\leq$ 0,05 по критерию Вилкоксона в сравнении с показателями здоровых доноров; \*\* - уровень значимости p $\leq$ 0,05 по критерию Вилкоксона в сравнении с показателями здоровых доноров и показателями на предыдущем этапе исследования

**Результаты.** Анализ полученных данных показал наличие у больных с миомой матки дисбаланса цитокиновой регуляции. Исходно у пациенток отмечался высокий уровень провоспалительного цитокина – интерлейкина-1 $\beta$ . Его уровень вдвое превышал показатели доноров (на 97,8%). Следует отметить, что при этом уровень ФНО $\alpha$  был ниже, чем у доноров на 26,54%. Подобные изменения в провоспалительном звене цитокиновой регуляции привели к увеличению выработки клетками ИЛ-4. Его уровень по сравнению с показателями в контрольной группе был выше втрое (на 293,16%). Обращает на себя внимание отсутствие компенсаторного увеличения уровня ра-ИЛ-1. Напротив, уровень этого цитокина у больных с миомой матки был ниже такового у доноров на 76,65% (p $\leq$ 0,05). Такой характер цитокинового статуса говорит о хроническом характере патологического процесса. К тому же, учитывая низкий уровень ФНО $\alpha$  и высокий уровень ИЛ-4, можно предполагать дефицит эндогенного ИЛ-2, обеспечи-

вающего баланс между провоспалительным и противовоспалительным звеньями цитокиновой регуляции (табл. 1, рис. 1).

При анализе динамики показателей цитокинового баланса у гинекологических больных на фоне стандартного варианта анестезиологического пособия установлено, что операционный стресс привел к росту содержания в крови уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  на втором этапе исследования по сравнению с исходным уровнем на 50,69% и на 127,22% соответственно ( $p \leq 0,05$ ). Одновременно происходило незначительное нарастание уровня ра-ИЛ-1 на 21,62% ( $p \leq 0,05$ ). Компенсаторного увеличения уровня противовоспалительного ИЛ-4 у лиц исследуемой группы на втором этапе исследования по сравнению с исходными показателями не наблюдалось, а отмечалось его достоверное снижение ( $p \leq 0,05$ ) на 25,82%.

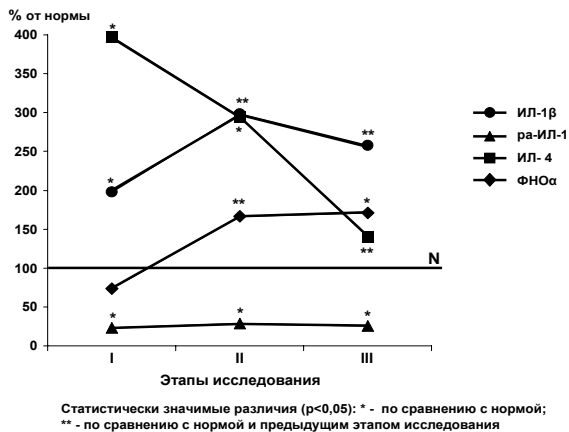


Рис. 1. Динамика изменения уровня интерлейкинов у гинекологических больных на фоне стандартного варианта анестезиологического пособия по сравнению с показателями здоровых доноров

На третьем этапе исследования происходило незначительное снижение содержания ИЛ-1 $\beta$  на 13,60% ( $p \leq 0,05$ ) на фоне динамического уменьшения уровней ра-ИЛ-1 на 10,48%, и ИЛ-4 на 52,31% ( $p \leq 0,05$ ). Уровень ФНО $\alpha$  оставался высоким и превышал показатели доноров в 1,5 раза и исходный показатель на 132,78% ( $p \leq 0,05$ ). Установлено, что на заключительном этапе исследования уровень ИЛ-1 $\beta$  на 30,2% достоверно превышал исходный показатель в исследуемой группе, что было в 2,5 раза выше показателей у доноров. Сохранялся также низкий уровень ра-ИЛ-1, его содержание было на 74,58% ниже показателей не оперированных женщин контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Уровень ИЛ-4 в послеоперационном периоде достоверно не отличался от значений в контрольной группе. Таким образом, выявленный дисбаланс цитокиновой регуляции у больных с миомой матки сохранялся на всех этапах исследования. Динамическое увеличение уровней провоспалительных цитокинов не приводило к эффективному росту содержания их антагонистов (рис. 1). В ходе проведенного исследования выявлено, что в группе гинекологических больных, оперированных с использованием рекомбинантного интерлейкина-2, изменялись показатели цитокинового баланса. Нами было проведено исследование уровня цитокинов в крови 19-ти больных с миомой матки. Контролем служили результаты исследований сыворотки крови 11 здоровых доноров.

У пациенток с миомой матки, оперированных на фоне разработанного анестезиологического пособия, отмечался исходно высокий уровень интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-4 по сравнению с показателями доноров. Уровень главного провоспалительного цитокина превышал показатели в контрольной группе на 37,33% ( $p \leq 0,05$ ). Как и в группе больных, не получавших рекомбинантный интерлейкин-2, исходный уровень интерлейкина-4 был выше почти вдвое (на 85,55%), чем показатели у доноров. В сравнении с 1-й группой больных, цитокинотерапия привела к снижению исходного уровня интерлейкина-1 $\beta$  на 30,58%, а уровня интерлейкина-4 – на 53,28% ( $p \leq 0,05$ ). Содержание рецепторного антагониста интерлейкина-1 $\beta$  было ниже, чем в контрольной группе на 68,24%, но выше, чем у пациентов 1-й группы на треть (36,00%), ( $p \leq 0,05$ ). Уровень фактора некроза опухолей достоверно не отличался от показателей доноров (табл. 2, рис. 2).

Таким образом, очевидно влияние рекомбинантного интерлейкина-2 на цитокиновый баланс на первом этапе исследова-

ния. Исходное повышение уровней интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-4 по сравнению с контрольной группой, как и у больных первой группы исследования, вместе нормальным уровнем фактора некроза опухолей говорят о наличии хронического патологического процесса сопряженного с дисбалансом иммунной и цитокиновой регуляции. Экзогенный интерлейкин-2 снижает исходный уровень противовоспалительного интерлейкина-4 до того предела, который способен тормозить чрезмерную выработку опухоленекротизирующего фактора в ответ на цитокиноопосредованную стимуляцию. Несмотря на уменьшение уровня интерлейкина-4, содержание интерлейкина-1 $\beta$  у пациентов второй группы ниже, чем в первой. Это достигается за счет увеличения содержания рецепторного антагониста интерлейкина-1, блокирующего его действие за счет сродства к одним и тем же рецепторам.

Таблица 2

Показатели цитокинового баланса у гинекологических больных на фоне разработанного анестезиологического пособия по сравнению с показателями здоровых доноров (M $\pm$  m)

Критерий	Контроль (n=11), пг/мл	(n=19), пг/мл		
		I	II	III
Интерлейкин - 1 $\beta$ (ИЛ-1 $\beta$ )	69,40 $\pm$ 3,17	95,31 $\pm$ 6,85*	166,18 $\pm$ 8,10**	107,1 $\pm$ 7,8**
Рецепторный антагонист интерлейкина-1 (ра-ИЛ-1)	425,72 $\pm$ 13,57	135,23 $\pm$ 9,48*	205,24 $\pm$ 11,43**	182,3 $\pm$ 6,31*
Интерлейкин-4 (ИЛ-4)	3,53 $\pm$ 0,23	6,55 $\pm$ 0,33*	11,35 $\pm$ 0,54**	13,36 $\pm$ 0,5*
Фактор некроза опухолей (ФНО $\alpha$ )	2,45 $\pm$ 0,11	2,20 $\pm$ 0,07	1,94 $\pm$ 0,06	1,71 $\pm$ 0,12

Примечание: \* - уровень значимости  $p \leq 0,05$  по критерию Вилкоксона в сравнении с показателями здоровых доноров; \*\* - уровень значимости  $p \leq 0,05$  по критерию Вилкоксона в сравнении с показателями здоровых доноров и показателями на предыдущем этапе исследования

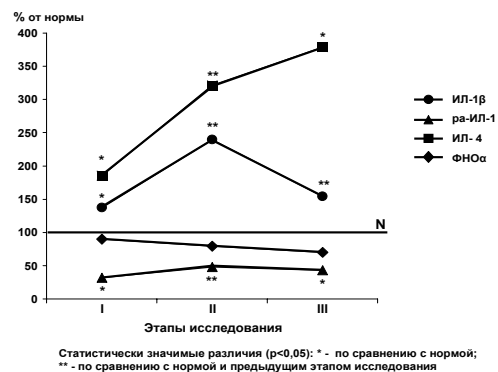


Рис. 2. Динамика изменения уровня интерлейкинов у гинекологических больных на фоне разработанного варианта анестезиологического пособия по сравнению с показателями здоровых доноров

Оперативное вмешательство вызвало изменение цитокинового баланса на всех этапах исследования (табл. 2, рис. 2). Отмечался рост содержания интерлейкина-1 $\beta$  на втором этапе исследования на 74,35% ( $p \leq 0,05$ ). На заключительном этапе происходило уменьшение этого показателя на 45,54% ( $p \leq 0,05$ ). Т.е. содержание этого цитокина в раннем послеоперационном периоде приближалось к таковому у доноров, превышая его лишь в 1,5 раза (на 54,35%), ( $p \leq 0,05$ ), в отличие от больных первой группы, у которых содержание этого цитокина неуклонно росло на всех этапах исследования и превышало донорские показатели в послеоперационном периоде в 2,5 раза. Параллельно с указанными изменениями происходил рост содержания рецепторного антагониста интерлейкина-1 $\beta$  на 51,77% ( $p \leq 0,05$ ) на втором этапе исследования. В послеоперационном периоде содержание этого цитокина достоверно не изменялось, и было выше аналогичного показателя у больных первой исследуемой группы почти в 2 раза.

Уровень интерлейкина-4 увеличился на 73,28% во время общей анестезии и операции ( $p \leq 0,05$ ) и сохранялся высоким в послеоперационном периоде, превышая содержание у больных, оперированных на фоне стандартного варианта анестезии, на 169,35% и уровень в контрольной группе в 3,8 раза ( $p \leq 0,05$ ).

Уровень фактора некроза опухолей на фоне мощного ингибирующего действия противовоспалительных цитокинов достоверно не изменялся у пациентов на фоне разработанного варианта анестезии и был таким же, как в контрольной группе. В ходе работы установлено, что включение рекомбинантного интерлейкина-2 в комплекс анестезиологического пособия способствует формированию прямой достоверной корреляции между уровнем интерлейкина-1 $\beta$  и его рецепторным антагонистом на всех этапах исследования, а также между этими цитокинами и уровнем интерлейкина-4. Между опухоленекротизирующим фактором и интерлейкином-4 отмечена обратная зависимость.

Включение рекомбинантного интерлейкина-2 в план анестезиологического пособия приводит к изменению цитокиновой регуляции течения процессов адаптации в ответ на операционный стресс. Цитокинотерапия с использованием ронколейкина сохранила физиологическую реакцию организма на операционную травму в виде увеличения содержания интерлейкина острой фазы воспалительной реакции (интерлейкина-1 $\beta$ ) – как необходимого компонента для нормального функционирования иммунной системы, обеспечивающего кооперацию между макрофагами и лимфоцитами-хелперами. При этом в раннем послеоперационном периоде отмечено быстрое снижение его концентрации на фоне роста активности противовоспалительных цитокинов. Важным является факт сохранения низкой концентрации опухоленекротизирующего фактора на всех этапах исследования на фоне разработанного варианта анестезии, в то время как у пациентов первой группы даже после окончания операционной агрессии на фоне истощения резервов интерлейкинов-антагонистов его уровень превышает в 1,5 раза показатели у доноров.

Таким образом, в ходе проведенных исследований установлено, что у больных с миомой матки содержание некоторых цитокинов отличается от такового в крови здоровых доноров. Отмечается увеличение в 2 раза содержания в плазме крови главного цитокина острой воспалительной реакции – ИЛ-1 $\beta$ . Длительное наличие патологического процесса привело к истощению компенсаторных возможностей организма, что проявилось снижением выработки основного его антагониста – рИЛ-1. Косвенным подтверждением эндогенного дефицита ИЛ-2 у больных с миомой матки в наших исследованиях являются низкий уровень ФНО $\alpha$  и высокое (более чем в 3 раза) содержание ИЛ-4. Операционный стресс способствовал активации провоспалительного звена цитокиновой регуляции. Подобные результаты были также получены в исследованиях других авторов [13, 7, 11]. Одновременно прогрессировал дефицит рИЛ-1 и ИЛ-4, сохранявшийся и после оперативной травмы. Дисбаланс цитокиновой регуляции в послеоперационном периоде, выражающийся в снижении синтеза противовоспалительных цитокинов, являлся следствием депрессивного действия операционного стресса на приспособительные реакции организма.

Исходная иммунологическая компрометированность таких пациентов, а также выявленные на всех этапах исследования нарушения эндогенной регуляции, объясняет необходимость использования в качестве компонента анестезии препарата, способного оптимизировать течение адаптационных процессов в целом. В этой связи представляют интерес цитокиновые препараты, способные восполнять эндогенный дефицит регуляторных молекул и воспроизводя их эффекты.

В наших исследованиях включение в план анестезиологического обеспечения оперативного вмешательства по поводу миомы матки рекомбинантного ИЛ-2 привело к нормализации цитокиновой регуляции адаптационных процессов за счет нормализации баланса между провоспалительными (ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ ) и противовоспалительными цитокинами (ИЛ-4, рИЛ-1). Это факт представляет особый интерес в связи с тем, что цитокины выполняют функцию медиаторов и регуляторов деятельности иммунной системы, обеспечивая ее адекватный ответ на травму.

Проведенное исследование выявило эффективность использования рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексе анестезиологического пособия для улучшения течения адаптационных процессов у больных с миомой матки во время оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде.

#### Литература

1. Адамьян Л.В. // Акушер. и гинекол. 1990. № 9. С. 55–57.

2. Акуленко Л.В., Манухин И.Б., Шабалина Н.В. и др. // Проблемы репродукции. 2000. Т. 6, №1. С. 14–19.
3. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 400 с., ил.
4. Григорьева Е.Г., Коган А.С. Хирургия тяжелых гнойных процессов. Новосибирск: Наука, 2000.
5. Гринев М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. СПб.: М., 2001. 350 с.
6. Гостищев В.К., Страчунский А.С., Алексеев А.А. Рациональные подходы к профилактике инфекционных осложнений в хирургии. М., 1997.
7. Здирук С.В. Влияние общей и спинномозговой анестезии на систему цитокинов у больных эндометриозом: Дис...канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2007. С.75.
8. Кузин М.И. // Хирургия. 2000. №2. С. 54–59.
9. Лебедев В.Ф., Козлов В.К., Гаврилин С.В. и др. Иммуноterapia рекомбинантным интерлейкином-2 тяжелых ранений и травм. СПб., 2001. 72 с.
10. Останин А.А., Черных Е.Р. Эффективность цитокинотерапии Ронколейкином в комплексном лечении хирургических инфекций: Пос. для врачей. СПб., 2001. 28 с.
11. Павленко В.Л. Оптимизация иммунотерапии при минно-взрывной и сочетанной травмах у детей: Дис...канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2007. С.62–66.
12. Саприн А.Н., Калинина Е.В. // Успехи биол. химии. 1999. Т. 39. С. 289–326.
13. Сухих Г.Т., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С. и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2004. – Т. 137, №6. – С. 646–649.
14. Фрейдлин И.С., Назаров П.Г. // Вестник РАМН. 1999. № 5. С. 28–32.
15. Черных Е.Р., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. и др. // Мед. иммунол. 2001. Т. 3, № 3. С. 415–429.
16. Шах Б.Н. Иммунокорригирующая терапия в комплексном лечении больных с острым разлитым перитонитом: Дис...канд. мед. наук. Л., 1990.
17. Шляпников С.А. // Consilium medicum, Интенсивная терапия. 2002. Т.4, №1. С. 14–16.
18. Du X., Williams D.A. // Blood. 1997. Vol. 89, №11. P. 3897–3908.
19. Felderbaum R.E., Reissman T. et al. Assist. Reprod. Genet. 1996. №13. P. 216–222.
20. McCoroi J.M. The evolution of free radicals and oxidative stress // Am. J. Med. 2000. Vol. 108. P. 652–659.
21. Motoyama T., Okamoto K., Kurita J. // Crit. Care. Med. 2003. Vol. 31. P. 1048–1052.
22. Thomson A.W. Ed. The Cytokine Handbook. 1991.

УДК 616-07

#### ДИАГНОСТИКА СОЧЕТАННОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ И ДРУГИХ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ У ЛИЦ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА

С.Н. ПАНЮШКИН, В.К. ПАРФЕНЮК\*

**Ключевые слова:** алкоголь, психоактивные вещества

ВОЗ отмечает как новую тенденцию на наркотической сцене все чаще регистрируемое сочетанное употребление ПАВ [1,3,13]. Психоактивные вещества – это химические соединения, способные вызывать зависимость от них (аддиктивную болезнь), и включают наркотики, токсические вещества, психотропные вещества, алкоголь, табак [11]. Все они при приеме внутрь вызывают острую интоксикацию, сходную с алкоголем, хотя отравления некоторыми из них явно отличаются. Среди ПАВ выделяют наркотические вещества, список которых утверждается Постановлением Правительства РФ [14]. ПАВ, не отнесенные к списку наркотиков, обычно называют токсическими. Для констатации

\* 410002, г.Саратов, ул. Артиллерийская, д.2 Саратовский военномедицинский институт