

Розділ I
ТЕОРЕТИЧНА
ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА
МЕДИЦИНА.

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ІМУНОЛОГІЧНОГО
СТАТУСУ ПРИ ПЕРІТОНІТІ.

Р. М. Амбарцумов

Український Державний медичний університет

Проблема перитоніту стоїть досить гостро у практиці сучасної медицини. Так, летальність при цій патології за даними багатьох авторів складає 70—80 % (Савельєв В. И., 1987). Існує багато класифікацій захворювання: за характером ексудату, перебігом чи фазністю, розповсюдженістю запального процесу, етіологією (Петров В. И., 1967; М. Вгоса, 1967).

Традиційно гострий розповсюджений перитоніт зв'язували насамперед з запаленням очеревини (Кузин М. И., Шкраб О. С., Сорокіна М. И., 1988). За думкою інших авторів гострий розповсюджений перитоніт (ГРП) — це, насамперед, інтоксикація, яка дуже часто трансформується у бактеріально-токсичний шок, запалення ж відходить на другий план (Петров В. И., Пауков В. С., 1992).

У розвитку перитоніту велике значення приділяється анатомічній структурі очеревини. Зокрема визнається наявність у діафрагмі своєрідних щілин, завдяки яким мезотелій має інтенсивне зіткнення з лімфатичними шляхами у вигляді своєрідних «люків», «каналів» та «стігмату» (Борисов А. В., 1967).

Звичайно при ГРП присутня аутоінфекція полімікробного характеру, у якій приблизно 62 % складають анаероби (Струков А. И., Пауков В. С., 1985). У наслідку відмирання бактерій виділяється велика кількість ендотоксинів. Вони, змішуючись з токсинами, які утворились внаслідок розпаду тканин організму хворого, роблять перитонеальний ексудат надзвичайно насиченим шкідливими продуктами, особливо гістаміном. Ендотоксини також сприяють виділенню катехоламінів та кортикостероїдів, що в сукупності викликає тяжке ураження паренхіматозних органів та глибокі метаболічні порушення.

За даними Степанова Н. А. та Цвіткової Н. І. (1990) при середньотяжкому стані хворого виразні порушення кровообігу зустрічаються у 40% хворих, порушення макрофагальної функції — у 25%. При тяжкому ступеню виразні порушення кровообігу відбуваються у 60% хворих та порушення макрофагальної функції — у 100%.

Характер відповідної реакції очеревини та всього організму на перитоніт обумовлені типом імунобіологічної реакції організму. Велике значення у цьому процесі має стан локальних захисних механізмів. У боротьбі з інфекцією приймають участь і загальні захисні сили організму. Про це свідчить поява у крові змін клітинного складу та специфічних антитіл. Так, ендотоксини швидко і інтенсивно

активують комплемент, який стимулює функцію нейтрофільних лейкоцитів та макрофагів (Пауков В. С., Кауфман О. Я., 1988). Під впливом токсинів може відбуватися агрегація IgG, який поєднуючись з активованим комплементом, утворює своєрідні комплекси, які відкладаються на базальну мембрану судин та мають хемотаксичні властивості. Існують припущення, що лейкоцити крові, активуючись, починають поглинати токсини і пошкоджуються. На це вказує і ріст фагоцитарної активності лейкоцитів крові (Морозов П. Н., Стенюкова Е. А., 1985). В результаті частина з них розпадається прямо у судинах, впливаючи своїми гідролазами на реологію крові та її складові компоненти. Інша частина, за думкою авторів, надходить у вогнище пошкодження зі значно зниженими потенціальними можливостями.

Вже у реактивній фазі ГРП після короткочасної активації імунітету розвивається помірний імунodefіцит, зв'язаний насамперед з Т-системою клітинного імунітету. В органах імуногенезу — лімфатичних вузлах, селезінці — падає загальна кількість лімфоцитів, особливо фракції Т-хелперів, а потім і Т-супресорів, та змінюється їх співвідношення (Пауков В. С., Кауфман О. Я., 1988). Якщо ж хворий надходить до клініки у токсичній фазі ГРП, то інтоксикація виходить на перший план як процес, модулюючий запалення. У цей період на базальній мембрані мезотелію відкладаються імунні комплекси. Термінальна стадія ГРП характеризується різким пригніченням усіх фракцій лейкоцитів та їх активності. Вони втрачають здібність до завершеного фагоцитозу, в них дуже мало лізосомально-катіонних білків (Пауков В. С., Петров В. И., 1992).

Існують певні закономірності зміни показників клітинного імунітету від характеру і ступеню розвитку перитоніту (Кауфман О. Я., Шлопов Б. В., Ермакова Н. Л., 1991). При гострому перитоніті, за даними деяких авторів, парціальне співвідношення лейкоцитарних фракцій змінюється мало. При гострому розповсюдженому гнійному перитоніті швидко зменшується кількість Т-хелперів, проте трохи підвищується кількість Т-супресорів і В-лімфоцитів, а також зменшується співвідношення Т-хелперів до Т-супресорів. Фагоцитарна активність лейкоцитів очеревини значно знижується.

Одним з засобів визначення токсичності плазми при ГРП є лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ). Він визначається за клітинним складом периферійної крові у відсотках. Згідно з Большаковим І. Н. та ін. (1991) існує чотири ступеня ендегенної інтоксикації. При першому (легкому) ступеню рівень його менше 2,0. При прогресуванні процесу цей показник зростає і при тяжкому ступеню ГРП коливається від 7,1 до 12,0. Аналіз показав, що вже при легкому ступеню мікробної інтоксикації характерні інверсії відносного та абсолютного змісту всіх клітин, експресуючих рецептори (R).

Таким чином, ЛІІ, як інтегральний показник токсичності крові при розповсюдженому перитоніті, досить добре відображає характер імунних порушень. При ЛІІ до 2,0 характерно зменшення абсолютної і процентної кількості у крові загальних пулів Т- і В-клітин, збільшення рівню Т-супресорів і Т-ампліфікерів. При ЛІІ більш 7,0 характерно тотальне пригнічення абсолютної кількості всіх популяцій клітин внаслідок лімфопенії. При ЛІІ більше 12,0 на фоні загального вторинного імунodefіциту особливе значення має припинення функції Т-хелперів і В-клітин.

Одним з різновидів лімфоцитів є НК-клітини, які мають великі розміри, у цитоплазмі містять азурофільні гранули при фарбуванні за Паппенгеймом. Ці клітини одержали назву великих гранулярних лімфоцитів. Вивчена динаміка змін стану НК-клітин за результатами визначення відносної кількості (у відсотках на 100 лейкоцитів) (Подильчак М. Д., Осонівський В. К., 1990). У хворих розповсюдженим гнійним перитонітом (РГП) відбувається зниження НК, визначена чітка залежність між тяжкістю захворювання і кількістю цих клітин (зменшення в 5—6 разів при прогресуванні захворювання). Ці дані свідчать про стан неспецифічної реактивності організму.

З метою пошуку структурно-функціональних особливостей реагуючої клітинної популяції нейтрофілів, які б могли розкрити причини та конкретні механізми безоперативного втручання, а також пошуку структурних змін, що свідчать про певне відновлення фагоцитарних властивостей нейтрофілів після оперативного лікування, були проведені спеціальні дослідження Галанкіна В. М., Токмакова А. М. (1989).

При вивченні біоптатів очеревини, одержаних під час першої операції (усунення джерела перитоніту), за структурними характеристиками нейтрофіли можуть бути поділені на декілька груп. До першої групи віднесені клітини, структурно нагадуючі так звані «гнійні тільця». Вони розташовуються частіше групами серед розволонених колагенових фібрil з ділянками лізису і являють собою клітини, що розпадаються, в яких відсутні ознаки фагоцитарної активності. Їх зовнішня мембрана зруйнована на значному протязі, цитоплазма з ділянками лізису, особливо поряд з гранулами, які цілком чи частково зпорожнені. Ядра не мають двоконтурної мембрани, в них можна побачити ділянки деструкції. В багатьох клітинах ядра відсутні. У цитоплазмі чисельні жирові вакуолі, а також кулясті порожні утворення, що не містять структурованого матеріалу. Наявність подібних змін Галанкін В. М. і співавт. (1989) пов'язують з відсутністю фагоцитарної функції у таких клітинах. Це супроводжується виходом з клітин літичних ферментів, що веде до вторинного ушкодження оточуючих тканин і розвитку некрозу. У більш глибоких шарах очеревини можна спостерігати нечисельні, менш пошкоджені нейтрофіли, що зна-

ходяться у стані помірної активації: форма їх різноманітна за рахунок формування широких відростків (лобоподій), у цитоплазмі розташовуються секреторні гранули, деякі з них повністю чи частково зпорожнені, місцями у цитоплазмі визначаються вакуолеподібні структури (Галанкін В. Н., Токмаков А. Н., 1989). Виразних ознак фагоцитозу не спостерігається. На тій же ділянці у кровеносних судинах зустрічаються нейтрофіли з ознаками дегрануляції.

До часу другої операції (промивання черевної порожнини) у поверхневих шарах очеревини серед некротичного детриту і розпадаючих колагенових волокон знаходяться нейтрофіли як з явищами простого аутолізу, так і з ознаками електролітно-осмотичних порушень. В той же час у глибоких шарах очеревини спостерігаються добре збережені клітини кулястої форми, на їх поверхні, як правило, не визначаються формування філо- і лобоподій. Цитоплазма містить велику кількість первинних та вторинних гранул, частина з яких зпорожнена. Можуть бути нечисельні фагосоми; що містять неструктурований гранулярний детрит. Часто спостерігаються клітини з добре сформованими тонофібрилами і значно більшою, ніж в нейтрофілах крові в нормі, кількістю глікогену. Це пов'язується авторами з тим, що ці клітини є представниками нової популяції нейтрофілів, які виселяються за межі судин. Роль цих клітин у запальному процесі до кінця не вивчена. Вони не захоплюють фібрin, серед якого можуть розташовуватись, також як і залишки інших загиблих клітин і некротичний детрит, куди вони поступово проникають, рухаючись до поверхневих шарів очеревини. Функцію резорбції детриту беруть на себе макрофаги.

За допомогою просвічуючої електронної мікроскопії встановлено, що перитонеальні макрофаги мають кулясту форму. Поверхня клітини нерівна: виявляються невеликі відростки чи псевдоподії. Деякі з них подовжньої форми і на поперечному зрізі мають вид кола, інші відростки мають вид клапанів. Більшість з цих відростків часто витягуються радіально від поверхні клітини і утворюють щілинноподібні простори (Карр Я., 1978). Крім цього на поверхні клітин спостерігаються чисельні глибокі, майже сферичні виїмки діаметром від 0,1 мкм і більше, що мають вигляд вакуолей (Борисов А. В., 1967). Мембранні системи макрофагів добре розвинуті. Спостерігаються електроннощільні гранули, які містять різноманітні ферменти: кисла фосфатаза, ліпаза, естерази, лізоцим, бета-глюкуронідаза, цитохромоксидаза, пероксидаза та ін. (Monis B., Weinberg T., Spector G., 1968; Branstein H., Schmalzl F., 1970). При стимуляції перитонеальних макрофагів різноманітними шляхами клітини збільшуються і утворюють більше щільних гранул і лізосом. У таких випадках особливе місце займає піноцитоз (Cohn Z. A., Benson B., 1965; Carr I., 1968).

Таким чином, аналізуючи матеріали літератури, можна зробити висновок, що зміни імунологічного статусу при перитоніті мають загальний характер і проявляються у характерних структурних і метаболічних порушеннях як на рівні імункомпетентних клітин, так і всього організму. Разом з тим, залишається багато до кінця не з'ясованих моментів у тонких механізмах зміни структури імункомпетентних клітин і їх залежності від ступеню патологічного процесу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Савельев В. С. Перфузия и инфузия в лечении гнойного перитонита.— Хирургия, 1974, № 4, с. 3—9.
2. Петров В. И. Классификация перитонита.— В кн.: Травматический шок, острый живот, инфаркт миокарда. Л., 1967, с. 154—157.
3. Кузин М. И., Шкраб О. С., Сорокина М. И. Всесоюзный съезд хирургов, 31, Тезисы докладов—Ташкент, 1986, с. 45—46.
4. Петров В. И., Пауков В. С. //Новое в проблеме патогенеза и лечения перитонита.//Архив патологии № 1, 1992, с. 30—31.
5. Борисов А. В. Материалы к архитектонике и гистотопографии сетей лимфатических капилляров париетальной и висцеральной брюшины человека.—Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии, 1967, 53, вып. 9, с. 46—50.
6. Степанов Н. А., Цветкова Е. И. Взаимосвязь нарушенной системной микроциркуляции и хемотаксической активности макрофагов у детей с аппендикулярным перитонитом, Педиатрия, 1990, № 8, с. 51—53.
7. Пауков В. С., Кауфман О. Я. Архив патологии № 7, 1988, с. 7—16.
8. Большаков И. Н., Титовец Р. Е., Бондарь В. С. Лейкоцитарный индекс интоксикации и иммунопатологические нарушения при разлитом гнойном перитоните. Клиническая медицина № 6, 1991, с. 60—62.
9. Подильчак М. Д., Осоновский В. К. Вестник хирургии № 5, 1990, с. 87—89.
10. Галанкин В. Н., Токмаков А. М. Архив патологии, 1989, вып. 3 с. 49—54.
11. Карр Я. Макрофаги. Обзор ультраструктуры и функции. Москва, «Медицина», 1978.
12. Carr J. „Z. Zellforsch. Microsc. anat“. 1968, 89, p. 328—354.
13. Monis B., Weinberg T., Spector G., J. „Br. J. exp. Path.“. 1968, 49, p. 302—310.
14. Branstein M., Schmalzl F. The mononuclear phagocyte, 1970, p. 62—81., Blackwell, London.
15. Cohn Z. A., Benson B.— „J. exp. Med“, 1965, B, 121, p. 835—848.

ВПЛИВ Ca ТА СПОЛУК D-ВІТАМІННОЇ ПРИРОДИ НА ХОЛЕСТЕРИН СИРОВАТКИ КРОВІ

Л. Б. Бондаренко, Р. І. Яхимович
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії АН України.

Холестерин є незамінним компонентом клітинних мембран. Однак аномальне підвищення його вмісту у організмі веде до атеросклерозу. У ході атеросклеротичного ураження судин відбувається накопичення ефірів холестерину (1), утворення яких корелює із вмістом у плазмі загального холестерину (2). Співвідношення загальний холестерин/етерифікований холестерин до певної міри може розглядатись як індикатор ризику атеросклерозу (3). Відшукання заходів профілактики і

лікування цієї патології є надзвичайно актуальною проблемою. Нещодавні експерименти *in vitro* (4, 5) свідчать про перспективність пошуку антиатеросклеротичних речовин серед сполук D-вітамінної природи. Однак *in vivo* цей ефект речовин D-вітамінного ряду вивчений недостатньо. Було відмічено деяке підвищення вмісту холестерину і його ефірів у ліпопротеїнах низької густини у дітей хворих на рахіт (6). Не з'ясована роль похідних вітаміну, які містять гідроксильні групи у положеннях C-1, C-24 і C-25, на обмін холестерину. Крім того, слід враховувати, що вітамін D₃ — біологічно високоактивна речовина. Відзначена пряма пошкоджуюча дія високих доз вітаміну D₃ на мембрани клітин (7, 8), яка підтверджується також дослідженнями на штучних біслойних мембранах (9). У зв'язку з цим особливо цікавим є вивчення впливу надлишкових доз вітаміну D₃ на обмін холестерину, як обов'язкового компонента клітинних мембран. Не з'ясований і взаємозв'язок обмінів Ca і холестерину. Наявні дані вказують, що етерифікована форма холестерину у мембранах здатна помітно пригнічувати АТФ-азу, відповідальну за транспорт Ca у саркоплазматичний ретикулум, а вітамін D₃, можливо, здатен регулювати метаболізм Ca у клітині, модифікуючи холестерин мембран (10).

Метою наших експериментів було вивчення впливу D-вітамінних сполук і Ca на вміст загального, вільного та етерифікованого холестерину у сироватці крові.

Експерименти проводили на курчатах породи Хайсекс білий крос з 1 по 30 день їх життя. Перша група птахів одержувала раціон, позбавлений вітаміну D₃ і слугувала негативним контролем. Як позитивний контроль (умовна норма) використовувалась друга група курчат, що одержувала з раціоном вітамін із розрахунку 10 МО/день, що забезпечувало фізіологічну норму вітаміну. Третя група одержувала по 5000 МО/день на курча. Птахи 4, 5 і шостої груп одержували відповідно 1,25-діоксивітамін D₃ (2 МО/день), 1α-оксивітамін D₃ (2,5 МО/день), 24,25-діоксивітамін D₃ (100 МО/день), що також забезпечувало фізіологічну норму D-вітамінних сполук. Сьома, восьма і дев'ята групи курчат отримували відповідно по 10, 100 і 500 МО 3βF-вітаміну D₃, а птахи десятої групи замість вітаміну одержували раціон з підвищеним вмістом Ca (2%) і Pn (1%). Курчата одинадцятої групи разом з 2% Ca і 1% Pn отримували ще і по 10 МО вітаміну/день. Через 30 днів птахів забивали декапітацією і для дослідження відбирали кров. Кількість вільного, етерифікованого та загального холестерину визначали за методом (II) з допомогою реактиву, що містив іони заліза, оцтову і сірчану кислоти.

Результати досліджень наведені у таблиці. З наведених даних видно, що вітамін D₃ викликає вірогідне зниження вмісту загального, вільного і етерифікованого холестерину у сироватці крові курчат у порівнянні з рахітом.