

## **ВПЛИВ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ НА АДГЕЗИВНО-КОСТИМУЛЯЦІЙНУ ВЗАЄМОДІЮ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН У ПОСТТРАВМАТИЧНИХ З АБДОМІНАЛЬНОЮ ТРАВМОЮ, УСКЛАДНЕНОЮ НЕСПРОМОЖНІСТЮ ШВІВ**

***В.П.Польовий***

*Кафедра хірургії, травматології, ортопедії та нейрохірургії (зав. – проф. А.Г.Іфтодій) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці*

---

**Резюме.** У хворих на абдомінальну травму, ускладнену неспроможністю швів шлунково-кишкового тракту, спостерігається порушення адгезивно-кооперативної взаємодії циркулюючих імунокомпетентних клітин, про що свідчить зменшення вмісту в крові лейкоцитів, які експресують CD11a<sup>+</sup> і CD162<sup>+</sup>. Виявляється підвищена готовність активованих лімфоцитів сприйняття сигналу до Fas-залежного апоптозу – відносна кількість CD95<sup>+</sup>-клітин у периферійній крові зростає. Повторна хірургічна операція та інтенсивна терапія супроводжуються нормалізацією вмісту у крові CD11a<sup>+</sup>, CD162<sup>+</sup>- і CD95<sup>+</sup>-клітин та збільшенням рівня CD16<sup>+</sup>-лімфоцитів.

**Ключові слова:** абдомінальна травма, неспроможність швів, цитокіни.

У післятравматичному періоді імунологічні реакції розвиваються в декількох напрямках [1]. Посттравматичні реакції можуть призводити до розвитку різноспрямованих змін – від формування епізодичних синдромів до розвитку стійких критичних станів з переважанням певних специфічних імунних реакцій [2]. Такі імунологічні зміни досить часто супроводжують абдомінальну травму (АТ). При домінуючій АТ з порушенням імунологічної реактивності досі не з'ясований вплив на них оперативних втручань, особливо з післяопераційними ускладненнями.

**Мета дослідження.** Визначити зміни в специфічних адгезивно-костимуляційних взаємодіях імунокомпетентних клітин крові у постраждалих з АТ, що може бути непрямим критерієм прогнозування розвитку неспроможності швів шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

**Матеріал і методи.** Імунологічні дослідження проведені у 14 осіб літнього віку з домінуючою АТ, ускладненою неспроможністю швів ШКТ. Контрольну групу становили 17 практично здорових осіб. Середній вік їх коливався від 61 до 82 років. Чоловіків було 9, жінок – 5. Всім їм проводилася загальноприйнята лікувальна та інфузійно-трансфузійна терапія.

Визначення CD11a<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup>-, CD95<sup>+</sup>- і CD162<sup>+</sup>-маркерів (антигенів) на поверхні імунокомпетентних клітин проводили непрямим імуофлуоресцентним методом з використанням специфічних моноклональних антитіл (Україна). Підрахунок клітин, мічених FITC, проводили у люмінесцентному мікроскопі. Визначали стан міжклітинної взаємодії в ділянці запалення, адгезивну і міграційну здатність лейкоцитів. Вивчали механізм розвитку Т-клітинного імунодефіциту і порушення процесів елімінації імунних комплексів.

Статистичну обробку даних проводили з визначенням критерію Стьюдента за допомогою програми "BioStat".

**Результати дослідження та їх обговорення.** У постраждалих з АТ, в яких післяопераційний період ускладнився неспроможністю швів, вихідний рівень CD11a<sup>+</sup>- і CD162<sup>+</sup>-клітин відповідно в 1,6 і 1,8 раза менший за контроль. Навпаки, відносна кількість CD95<sup>+</sup>-лімфоцитів перевищувала контрольні величини в 1,2 раза. Вміст у крові CD16<sup>+</sup>-клітин відповідно не відрізнявся від контрольних показників. На першу добу після релапаротомії рівень CD11a<sup>+</sup>-клітин у крові підвищувався до рівня контролю. Відносна кількість CD162<sup>+</sup>-клітин на першу добу після

операції також зростала (в 1,3 раза), проте була меншою, ніж у практично здорових осіб. Через тиждень після операції відносна кількість CD162<sup>+</sup>-клітин збільшувалася відносно вихідного рівня в 2,3 раза і перевищувала контроль в 1,3 раза. До сьомої доби післяопераційного періоду вміст CD16<sup>+</sup>-клітин у крові не відрізнявся від такого у практично здорових осіб. Наприкінці першого тижня після операції відносна кількість CD16<sup>+</sup>-клітин збільшилася в 1,7 раза і вдвічі перевищувала контрольні величини.

Отже, у хворих з АТ, ускладненою неспроможністю швів ШКТ, спостерігаються зміни відносної кількості імунокомпетентних клітин, які експресують CD11a<sup>+</sup>- і CD162<sup>+</sup>-маркери. Повторна операція та інтенсивна терапія нормалізують вміст у крові CD11a<sup>+</sup>-, CD162<sup>+</sup>- і CD95<sup>+</sup>-клітин та збільшують рівень CD16<sup>+</sup>-лейкоцитів, що забезпечує належний імунологічний контроль процесів репаративної регенерації.

Експресія на імунокомпетентних клітинах молекул HLA-DR<sup>+</sup> антигену не відрізнялася від такої в осіб контрольної групи. До виконання релапаротомії концентрація ІЛ-2 в плазмі крові була в 4,2 раза більшою за контрольні показники, вміст ІЛ-4, навпаки, в 3,1 раза менший, ніж у практично здорових осіб. Плазмовий рівень ІЛ-6 майже в 5 разів перевищував контрольні величини. На першу добу після операції концентрація в крові ІЛ-2 зменшувалася лише на 17,9%, залишаючись у 3,5 раза більшою за контроль. Плазмовий вміст ІЛ-6 знижувався на 18,9%, але залишався вищим, ніж у практично здорових осіб. На сьому добу після операції спостерігалось подальше зменшення концентрації в крові ІЛ-2 (в 1,9 раза відносно вихідного рівня), яка, тим не менш, залишалась у 2,3 раза більшою за контроль. Наприкінці першого тижня післяопераційного періоду зменшився вміст у крові ІЛ-2 – в 1,9 раза. Плазматична концентрація ІЛ-4 перевищувала таку в осіб контрольної групи на 43,5%. Рівень ІЛ-6 на сьому добу після операції зменшувався на 36%, однак втричі перевищував контроль.

Відомо, що активовані макрофаги не тільки представляють Т-лімфоцитам специфічний антиген, але й секретують ІЛ-1, який в активованих антигеном Т-клітинах збуджує de novo синтез та секрецію ІЛ-2, а також індукує експресію клітинами рецепторів ІЛ-2 з високим і низьким афінитетом. Після взаємодії ІЛ-2 з високоафін-

ними рецепторами стимулюється проліферація клітин, що призводить до експансії антиген-реактивного клону Т-лімфоцитів [3]. ІЛ-2 активує клітинний поділ як  $T_H$ , що синтезують його у відповідь на антигенну стимуляцію, так і Т-цитолітичних лімфоцитів. Крім того, ІЛ-2 викликає функціональну активацію усіх перерахованих клітин, що в кожному випадку спрямовано на виконання їх головних функцій у захисних реакціях організму. У Т-лімфоцитах він стимулює нову генерацію ІЛ-2 і посилює цитотоксичні властивості, в В-лімфоцитах – синтез антитіл, в НК-клітинах – протипухлинну активність, у моноцитах – продукцію прозапальних цитокінів, фагоцитоз і бактерицидність [4].

Наступна взаємодія ІЛ-2 з високоафінним рецептором призводить до клональної експансії антигенспецифічних ефекторних Т-лімфоцитів. Тривала активація лімфоцитів за відсутності адекватного синтезу ІЛ-2, але звичайної генерації інтерлейкіну-4, який стимулює утворення Т-хелперних клонів II типу ( $T_H2$ ), призводить до поступового накопичення  $T_H2$ -клітин і розвитку аутоімунної агресії внаслідок гіперпродукції антитіл до власних тканин. Тип імунної відповіді визначається активацією лімфоцитів з переважною участю клонів  $T_H1$  або 2 типу, які розрізняються за патернами продукованих цитокінів та ступенем активації клітинного або гуморального імунітету. Активація  $T_H1$  типу, що секретують ІЛ-2 та  $\gamma$ -інтерферон, призводить до стимуляції головним чином Т-лімфоцитів і макрофагів з розвитком клітинної імунної відповіді, тоді як синтез  $T_H2$  типу ІЛ-4, -5, -10 і -13 стимулює переважно гуморальний ланцюг імунної системи.

Цитокіни  $T_H2$ , переважно ІЛ-4 та ІЛ-10, прямо пригнічують генерацію ІЛ-2 Т-лімфоцитами, зменшують експресію  $\alpha$ -ланцюга рецептора ІЛ-2 на Т-лімфоцитах і  $\beta$ -ланцюга на В-лімфоцитах і НК-клітинах, що значно знижує активність останніх.

Отже, у хворих з домінуючою АТ, ускладненою неспроможністю швів ШКТ, до початку релапаротомії рівень відносної кількості імунокомпетентних клітин з маркером HLA-DR<sup>+</sup> не змінюється. Водночас відбувається значне підвищення вмісту в плазмі крові ІЛ-2 та ІЛ-6 на тлі різкого зменшення плазматичного рівня ІЛ-4. Загалом, такі зміни слід розцінювати як адекватну реакцію імунної системи на потенційне інфікування черевної порожнини. У післяопераційному періоді вміст у крові ІЛ-2 та ІЛ-6 поступово знижується, тоді як концентрація прозапального ІЛ-4, навпаки, зростає. Така реакція цитокінів спрямована на забезпечення оптимального режиму післяопераційної репаративної регенерації.

У пацієнтів з АТ, ускладненою неспроможністю швів ШКТ, які померли у післяопераційному періоді, перед виконанням релапаротомії вміст у крові CD11a<sup>+</sup>-клітин перевищував контроль у 1,3 раза, відносна кількість CD95<sup>+</sup>-лімфоцитів зменшувалась у 1,8 раза, тоді як рівень імунокомпетентних клітин, що експресують CD162<sup>+</sup> і CD16<sup>+</sup>, не змінювався. На першу добу після релапаротомії вміст у крові CD11a<sup>+</sup>-клітин залишався підвищеним, що супроводжувалося збільшенням відносної кількості CD162<sup>+</sup>-клітин у 1,3 раза. Рівень у крові CD95<sup>+</sup>-клітин вдвічі менший, ніж в осіб контрольної групи, а відносна кількість лейкоцитів, що експресують CD16<sup>+</sup>, залишалася сталою і не відрізнялася від контролю. На сьому добу після релапаротомії різко знижувався вміст у крові CD11a<sup>+</sup>-, CD162<sup>+</sup>-, CD95<sup>+</sup>- і CD16<sup>+</sup>-клітин.

Отже, у хворих з АТ, ускладненою неспроможністю швів ШКТ, які загинули в післяопераційному періоді через тиждень після релапаротомії, відбувається глибоке порушення міжклітинної костимуляційної взаємодії в імунній відповіді, про що свідчить різке зниження рівня у крові імунокомпетентних клітин, які експресують CD11a<sup>+</sup>-, CD162<sup>+</sup>- і CD16<sup>+</sup>-маркерів. Зменшення у крові відносної кількості CD95<sup>+</sup>-клітин є непрямою ознакою порушення процесів активації лімфоцитів [5].

Порушення механізмів імунного розпізнавання та переробки антигенів у постраждалих з АТ, ускладненою неспроможністю швів ШКТ, які померли в післяопераційному періоді, підтверджувалося низьким рівнем експресії на імунокомпетентних клітинах молекул HLA-DR<sup>+</sup>, який в післяопераційному періоді практично не змінювався. Концентрація у плазмі крові ІЛ-2, вихідний рівень якого не відрізнявся від контролю, після релапаротомії знижувалася. Протягом всього періоду спостереження у крові не визначався ІЛ-4. Крім того, спостерігалось прогресивне зростання плазматичної концентрації ІЛ-6, яка наприкінці першого тижня після релапаротомії у 4,5 раза перевищувала контрольні величини.

Отже, в осіб з АТ, ускладненою неспроможністю швів ШКТ, які загинули в післяопераційному періоді, відбувається різке зменшення експресії на імункомпетентних клітинах молекул HLA-DR<sup>+</sup>.

**Висновки.** 1. У хворих з абдомінальною травмою, ускладненою неспроможністю швів шлунково-кишкового тракту, спостерігається зменшення вмісту в крові лейкоцитів, які експресують CD11a<sup>+</sup> і CD162<sup>+</sup>, підвищується готовність активованих лімфоцитів до Fas-залежного апоптозу – відносна кількість CD95<sup>+</sup>-клітин у периферійній крові зростає. Повторна операція та інтенсивна терапія нормалізують вміст у крові CD11a<sup>+</sup>, CD162<sup>+</sup> і CD95<sup>+</sup>-клітин та збільшують рівень CD16<sup>+</sup>-лімфоцитів. У піс-

ляопераційному періоді вміст у крові IL 2 та IL-6 поступово знижується, тоді як концентрація протизапального IL-4, навпаки, зростає. 2. У пацієнтів з абдомінальною травмою, ускладненою неспроможністю швів шлунково-кишкового тракту, які померли в післяопераційному періоді, через тиждень після релапаротомії спостерігається глибоке порушення міжклітинної ко-стимуляційної взаємодії в імунній відповіді, про що свідчить різке зниження рівня в крові імункомпетентних клітин, які експресують CD11a<sup>+</sup>, CD162<sup>+</sup> і CD16<sup>+</sup>.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому доцільно провести пошук шляхів запобігання неспроможності швів у постраждалих з травмою живота.

#### Література

1. Козлов В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе травматической болезни // Укр. ж. екстрем. медицини ім. Г.О.Можжева. – 2005. – Т. 6, № 3. – С. 5-16.
2. Ярилин А.Н. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунол. – 1997. – № 5. – С. 7-14.
3. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунол. – 2000. – № 1. – С. 61-64.
4. Шубич М.Г., Авдеева М.Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса // Арх. патол. – 1997. – Т. 59, № 2. – С. 3-8.
5. Яковлев М.Ю., Лиходед В.Г., Аниховская И.А. и др. Эндотоксининдуцированные повреждения эндотелия // Арх. патол. – 1996. – Т. 58, № 2. – С. 41-45.

#### ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА АДГЕЗИВНО-КОСТИМУЛЯЦИОННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК У ПОТЕРПЕВШИХ С АБДОМИНАЛЬНОЙ ТРАВМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬЮ ШВОВ

*В.П.Полёвий*

**Резюме.** У больных абдомінальною травмою, осложненной несостоятельностью швов желудочно-кишечного тракта, наблюдается нарушение адгезивно-кооперативного взаимодействия циркулирующих иммунокомпетентных клеток, о чем свидетельствует уменьшение в крови лейкоцитов, которые экспрессируют CD11a<sup>+</sup> и CD162<sup>+</sup>. Определяется повышенная готовность активированных лимфоцитов восприятия сигнала к Fas-зависимому апоптозу – относительное количество CD95<sup>+</sup>-клеток в периферической крови возрастает. Повторная хирургическая операция и интенсивная терапия сопровождаются нормализацией содержания в крови CD11a<sup>+</sup>, CD162<sup>+</sup> и CD95a<sup>+</sup>-клеток и увеличением уровня CD16a<sup>+</sup>-лимфоцитов.

**Ключевые слова:** абдомінальная травма, несостоятельность швов, цитокины.

#### THE EFFECT OF SURGICAL INTERVENTIONS ON THE ADHESIVE-COOPERATIVE INTERRELATION OF IMMUNOCOMPETENT CELLS IN VICTIMS WITH ABDOMINAL INJURY COMPLICATED BY SUTURE LINE DISRUPTION

*V.P.Poliiovyi*

**Abstract.** It has been established that in patients with abdominal injury complicated by suture line disruption of the gastrointestinal tract, a derangement of the adhesive-cooperative interaction of immunologically competent cells is observed. This fact is evidenced by a decrease of the blood content of leukocytes that express CD11a<sup>+</sup> and CD162<sup>+</sup>. Besides, enhanced readiness of activated lymphocytes towards Fas-dependent apoptosis is revealed – a relative amount of CD95<sup>+</sup>-cells in the peripheral blood increases. A repeated operation and intensive care normalize the blood content of CD11a<sup>+</sup>, CD162<sup>+</sup> and CD95<sup>+</sup>-cells and elevates the level of CD16<sup>+</sup>-leukocytes.

**Key words:** abdominal injury, suture line disruption, cytokines.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла в редакцію 21.01.2006 р.