

ЗМІНИ ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ ЛІТНЬОГО ВІКУ З УСКЛАДНЕНОЮ ТРАВМОЮ ЖИВОТА

Ключові слова: абдомінальна травма, абсцеси, флегмони, цитокіни.

Резюме. Встановлено, що у хворих із травмою живота, ускладненою гнійно-запальними процесами, спостерігається експресія на імунокомпетентних клітинах молекул головного комплексу гістосумісності HLA-DR+ так само, як і рівень у крові імунорегуляторного посередника IL-2. Спостерігається дисбаланс цитокінової регуляції імунної відповіді: вкрай низький рівень у крові IL-4 поєднується з надзвичайно високим вмістом у плазмі крові IL-6. Оперативне втручання впродовж одного тижня досить ефективно корегує зазначені порушення цитокінової регуляції імунної відповіді.

Вступ

Відомо, що особливостями імунної системи в літніх пацієнтів є низький фагоцитоз, зниження продукції антитіл, збільшення продукції Т-супресорів, дисбаланс у системі цитокінів [5]. Крім того, у хворих літнього і старечого віку часто виявляється значне зниження адгезії і пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів, розвиваються септичні ускладнення [6]. Показано, що 75% ускладнень виникають на тлі низьких концентрацій цитокінів. У ранньому періоді травми неускладнений перебіг супроводжується помірним підвищенням вмісту в крові прозапальних цитокінів, а при розвитку синдрому ендогенної інтоксикації та при септичному шоку їхня концентрація зростає в десятки разів [10]. Порушення імунних показників у хворих літнього віку найчастіше супроводжує розвиток синдрому вторинної імунної недостатності, на тлі якого проявляються гнійно-запальні процеси [4].

Мета роботи

З'ясувати особливості змін цитокінової регуляції імунної відповіді у хворих літнього віку з ускладненою гнійно-запальними процесами абдомінальною травмою.

Матеріал і методи

Імунологічні дослідження проведені у 10 хворих літнього віку з ускладненою травмою живота гнійно-запального походження та у 17 практично здорових осіб контрольної групи.

Концентрацію в крові інтерлейкінів (IL) - 2, -4 і -6 визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою реактивів фірми BioSource International, Inc. (США).

Визначення CD11a+, CD16+, CD95+ і CD162+ на поверхні імунокомпетентних клітин проводили за непрямим імунофлуоресцентним методом з використанням специфічних моноклональних антитіл (Україна). Підрахунок клітин, мічених FITC, проводили за допомогою люмінесцентного мікроскопа.

Обрана коротка панель кластерів детермінації дозволяє оцінити стан між клітинної взаємодії в зоні запалення, адгезивну і міграційну здатність лейкоцитів, вивчити механізми розвитку Т-клітинного імунодефіциту і порушення процесів елімінації імунних комплексів.

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

Обговорення результатів дослідження

У пацієнтів з ускладненою травмою живота гнійно-запального характеру (табл. 1), вихідний рівень CD11a+ та CD162+-клітин менший за контроль відповідно в 1,7 та 1,8 раза. Відносна кількість CD95+-лімфоцитів, навпаки, збільшувалася в 1,2 раза. Експресія на імунокомпетентних клітинах CD16+ не відрізнялася від такої у практично здорових осіб. На першу добу після операції вміст у крові CD11a+-клітин зростав у 1,8 раза і відповідав контролю. Відносна кількість CD162+-клітин також підвищувалась, однак залишалася в 1,4 раза меншою за контрольні показники. Вміст у крові CD95+-лімфоцитів знижувався в 1,2 раза і відповідав такому в осіб контрольної групи. Без змін залишався рівень експресії на імунокомпетентних клітинах CD16+. На сьому добу після операції відносна кількість CD11a+-клітин сягала контрольного рівня, так

Таблиця 1

Динаміка експресії кластерів детермінації на імунікомпетентних клітинах хворих з абдомінальною травмою, ускладненою абсцесами і флегмонами ($x \pm Sx$)

| Групи хворих | CD11a % | CD162 % | CD95 % | CD16 % |
|---------------------------------------|--|--|--|---|
| Контроль, n=17 | 65,12±2,49 | 60,47±3,05 | 18,36±0,93 | 21,45±1,12 |
| Вихідний рівень, n=10 | 39,46±2,32 p<0,001 | 34,19±2,00 p<0,001 | 22,37±1,64 p<0,05 | 24,12±1,38 p>0,1 |
| Перша доба після операції, n=10 | 70,23±3,74 p>0,2 p1<0,001 | 42,59±3,18 p<0,001 p1<0,05 | 18,40±0,96 p>0,9 p1>0,05 | 21,00±1,40 p>0,8 p1>0,1 |
| Сьома доба після операції, n=10 | 59,00±2,65 p>0,1 p1<0,001 p2<0,05 | 77,05±3,48 p<0,01 p1<0,001 p2<0,001 | 17,33±0,85 p>0,4 p1<0,02 p2>0,4 | 42,35±3,68 p<0,001 p1<0,001 p2<0,001 |

Примітки: p - ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; p1 - ступінь вірогідності різниць показників відносно вихідного рівня; p2 - ступінь вірогідності різниць показників відносно даних на першу добу після операції; n - число спостережень.

само, як і вміст у крові CD95+-лімфоцитів. Водночас спостерігалось збільшення експресії на імунікомпетентних клітинах CD162+ і CD16+, яка була вищою за контрольні величини відповідно в 1,3 і 2,0 рази.

Таким чином, у хворих з абдомінальною травмою, ускладненою абсцесами і флегмонами, спостерігається порушення адгезивно-кооперативної взаємодії імунікомпетентних клітин та підвищена готовність лімфоцитів до Fas-залежного апоптозу, про що свідчать низький вихідний рівень експресії CD11a+ і CD162+ та збільшення вмісту в крові CD95+-лімфоцитів. Зазначені зміни імунної системи ефективно корегуються операційним втручанням: на сьому добу після операції нормалізується відносна кількість CD162+-клітин і CD95+-лімфоцитів при збільшенні вмісту в крові CD162+- і CD16+-клітин, які забезпечують процеси репаративної регенерації.

У пацієнтів даної групи у вихідному періоді (табл.2) експресія на імунікомпетентних клітинах молекул HLA-DR+ і концентрація в крові IL-2 відповідали контролю. У 50% хворих не визначалася плазматична концентрація IL-4, у решти постраждалих вміст у крові IL-4 був у 13,7 рази меншим за контрольні показники. Рівень у плазмі крові IL-6, навпаки, в 5 разів перевищував контроль. На першу і сьому добу після операції відносна кількість клітин, що експресують молекули HLA-DR+, а також концентрація в крові IL-2 практично не змінювались і дорівнювали контрольним величинам. Вміст у плазмі крові IL-4 на першу добу після операції не відрізнявся від вихідного рівня і залишився у 14,2 рази нижчим за контроль. У половини хворих з ускладненою травмою живота гнійно-запального характеру

IL-4 у крові не визначався. На сьому добу післяопераційного періоду в усіх пацієнтів підвищився рівень у плазмі крові IL-4 до контрольних величин. Плазматична концентрація IL-6 на першу добу після операції суттєвих змін не зазнавала і залишалась у 4,5 рази більшою за контроль. На сьому добу післяопераційного перебігу концентрація в крові IL-6 зменшувалась у 2,7 рази, однак переважала контроль у 1,8 рази.

Запалення є нормальною фізіологічною реакцією на інфекцію і ушкодження тканин. Для гострого запального процесу характерні швидкий розвиток і короткий перебіг, при якому локальна запальна реакція супроводжується системною реакцією, відомою як гострофазова відповідь. Гостра запальна реакція ініціюється внаслідок активації тканинних макрофагів і секреції прозапальних цитокінів - фактора некрозу пухлин α (TNF- α), IL-1 та IL-6. Перебіг та інтенсивність запальної відповіді контролюється протизапальними цитокінами - трансформувальним фактором росту β (TGF- β), IL-4 та IL-10, які беруть участь в обмеженні запальної відповіді шляхом пригнічення секреції прозапальних цитокінів. Окрім цього, TGF- β підсилює акумуляцію і проліферацію фібробластів і формування позаклітинного матриксу, що необхідно для репаративної регенерації ушкодженої тканини [1,2].

IL-2 разом із специфічним антигеном призводить до активації і клональної експансії антигенспецифічних Т-лімфоцитів, що знаходяться у стані спокою. Процес активації завершується генерацією і накопиченням специфічних ефекторних клітин, які опосередковують цитотоксичні, хелперні і супресорні функції Т-лімфоцитів [3].

Основними клітинами-продуцентами IL-2 є Т-

Динаміка експресії молекул HLA-DR+ і вмісту цитокінів у крові хворих з абдомінальною травмою, ускладненою абсцесами і флегмонами ($\bar{x} \pm Sx$)

| Групи хворих | HLA-DR+ % | IL-2 пг/мл | IL-4 пг/мл | IL-6 пг/мл |
|---------------------------------------|---|---|--|---|
| Контроль, n=17 | 16,73±0,85 | 216,98±10,31 | 224,02±11,43 | 219,08±9,84 |
| Вихідний рівень, n=10 | 15,60±1,19 p>0,4 | 199,26±9,50 p>0,2 | 16,32±14,00 p<0,001 не визначається у 50% хворих | 1085,30±79,52 p<0,001 |
| Перша доба після операції, n=10 | 17,04±0,98 p>0,8 p1>0,4 | 203,82±12,77 p>0,4 p1>0,7 | 15,79±13,80 p<0,001 p1>0,9 не визначається у 50% хворих | 983,45±33,06 p<0,001 p1>0,2 |
| Сьома доба після операції, n=10 | 16,53±1,00 p>0,8 p1>0,5 p2>0,7 | 229,16±9,45 p>0,4 p1<0,05 p2>0,1 | 217,79±12,53 p>0,7 p1<0,001 p2<0,001 | 398,27±16,54 p<0,001 p1<0,001 p2<0,001 |

Примітки: p - ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; p1 - ступінь вірогідності різниць показників відносно вихідного рівня; p2 - ступінь вірогідності різниць показників відносно даних на першу добу після операції; n - число спостережень.

лімфоцити з фенотипом Т-хелперів (Th), що мають функціональні ознаки Th I типу. IL-2 взаємодіє з специфічними мембранними рецепторами, що експресуються на Т- і В-лімфоцитах, НК-клітинах і моноцитах/макрофагах [6].

Активация зрілих Т-лімфоцитів специфічним антигеном призводить до швидкої індукції синтезу і секреції IL-2 та викликає експресію його мембранних рецепторів.

Продукти Th 1 або 2 типів негативно впливають на активацію протилежних клонів: IL-2 пригнічує проліферацію лімфоцитів, індуковану IL-4 і, навпаки. Надмірна активація будь-якого з типів Т-хелперних клонів порушує функціональну координацію імунної відповіді, оскільки нормальна функція імунної системи базується на еквілібрації Th 1 та 2 типів, заснованої на рівноцінній продукції регуляторних цитокінів [5,7,8].

Висновок

У хворих літнього віку з абдомінальною травмою, ускладненою гнійнозапальними процесами, експресія на імунокомпетентних клітинах молекул головного комплексу гістосумісності HLA-DR+ не порушується, так само, як і рівень у крові імунорегуляторного посередника IL-2. Водночас спостерігається дисбаланс цитокінової регуляції імунної відповіді: вкрай низький рівень у крові IL-4 поєднується з надзвичайно високим вмістом у плазмі крові IL-6. Операційне втручання впродовж одного тижня досить ефективно корегує зазначені порушення цитокінової регуляції імунної відповіді. Зазначені зміни імунної системи ефективно корегуються оперативним втручанням.

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені пошуки лікувальних засобів компенсації порушень імунної відповіді при травмі в комплексі з хірургічним лікуванням.

Література. 1. Белкина Е.Б. Роль интерлейкина-6, интерлейкина-10 в регуляции иммунных реакций и развитии заболеваний легких // Укр. мед. альманах. - 1999. - № 4. - С.172-173. 2. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые средства. - К.: Наукова думка, 1998. - 313 с. 3. Караулов А.В. Клиническая иммунология. - М.: Медицинское информационное агентство, 1999. - 604 с. 4. Клиническая иммунология / Соколов Е.И., Глан П.В., Гришина Т.И. и др. - М.: Медицина, 1998. - 272 с. 5. Лукина Е.А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 1998. - Т.8, № 5. - С.7-13. 6. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. / Пер. с англ. В.И.Кандрора, А.Н.Маца, Л.А.Певницкого, М.А. Серовой. - М.: Мир, 2000. - 592 с. 7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология. - 2000. - № 1. - С.61-64. 8. Шубич М.Г., Авдеева М.Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса // Архив патол. - 1997. - Т.59, №2. - С.3-8. 9. Яковлев М.Ю., Лиходед В.Г., Аниховская И.А. и др. Эндотоксининдуцированные повреждения эндотелия // Арх. патол. - 1996. - Т.58, № 2. - С.41-45. 10. Ярилин А.Н. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. - 1997. - № 5. - С.7-14.

ИЗМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ОСЛОЖНЕННОЙ ТРАВМОЙ ЖИВОТА

В.П.Полевой

Резюме. Отмечено, что у больных с травмой живота, осложненной гнойно-воспалительными процессами, наблюдается экспрессия на иммунокомпетентных клетках молекул главного комплекса гистосовместительства HLA-DR+ так же, как и уровень иммунорегуляторного посредника IL-2. Наблюдается дисбаланс цитокінової регуляції імунного відповіді: очень низкий уровень в крови IL-4 соединяется с высоким содержанием в плазме крови IL-6. Оперативные

вмешательства на протяжении одной недели эффективно корректируют отмеченные нарушения цитокиновой регуляции иммунного ответа.

Ключевые слова: абдоминальная травма, абсцессы, флегмоны, цитокины.

CHANGES OF CYTOKINE REGULATION OF IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS OF ELDERLY AGE WITH COMPLICATED ABDOMINAL INJURY

V.P. Poliovyi

Abstract. It has been established that the expression of immunologically competent cells of the molecules of the principle complex of HLA-DR histocompatibility is observed in

patients with abdominal injury, complicated by pyoinflammatory process as well as. The level of the immunoregulating mediation IL-2 in the blood. The imbalance of the cytokine regulation of immune response is observed: a low-blood level of IL-4 is combined with a high content of blood plasma IL-6. Surgical interference during a single week efficiently corrects the above-mentioned disorders of the cytokine regulation of immune response.

Key words: abdominal injury, abscesses, phlegmons, cytokines

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2006. - Vol.5, №1. - P.74-77.

Надійшла до редакції 28.02.2006