

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ В ХИРУРГИИ

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ГЕНА IL-1RA У ОЖОГОВЫХ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

Бурмистрова А.Л., Конева Е.П., Филиппова Ю.Ю.,
Суслова Т.А., Сташкевич Д.С.

*Научно-учебный центр молекулярной иммуногенетики
УРО РАН, г. Челябинск, Россия
ГОУ ВПО «Челябинский государственный университет»,
г. Челябинск, Россия
ОГУП «Челябинская областная станция переливания
крови», г. Челябинск, Россия*

На сегодняшний день сепсис является одной из актуальных проблем современной медицины в силу неуклонной тенденции к росту заболеваемости и стабильно высокой летальности. В 2003 году группой авторов [Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C. et al.] была предложена классификационная схема развития сепсиса PIRO: синдром системного воспалительного ответа (ССВО), сепсис, тяжелый сепсис, септический шок. В ее основе положена характеристика определенных персональных свойств больного, а именно: конституционные особенности больного, особенности и локализация повреждающего фактора, системная реакция организма хозяина, выраженность сопутствующей органной дисфункции.

Использование PIRO системы позволило авторам прийти к заключению, что различные генетические составляющие индивидуума являются детерминирующими признаками риска преждевременной смерти, связанной с сепсисом, в большей степени, чем связанной с другими причинами, в т.ч. сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Среди факторов персонального риска развития сепсиса и его исхода некоторые авторы отмечают наличие определенных полиморфизмов генов цитокинов, в частности гена рецепторного антагониста интерлейкина-1 – IL-1Ra [Arnalich F., García-Palomeo E., 2000].

Цель и задачи: оценка распределения частот генотипов и аллелей гена IL-1Ra среди ожоговых больных с ССВО и здоровых доноров.

Материалы и методы. Исследуемую выборку составил 31 больной после ожоговой травмы с ССВО, группу контроля составили 213 здоровых потенциальных доноров стволовой клетки крови. В исследуемых группах определяли полиморфизм гена IL-1Ra во 2-м интроне с участком повтора в 86 п.н. (полиморфизм VNTR – Variable Number of Tandem Repeats). По данному полиморфизму выделяют пять аллелей в зависимости от числа tandemных повторов (2R, 3R, 4R, 5R, 6R). Наиболее частыми являются аллели с двух- и четырехкратным повторми. Распределение

генотипов и частот аллелей в двух группах оценивали методом Хи-квадрат (с поправкой Йетса), мера ассоциации с предрасположенностью к ССВО оценивалась с помощью критерия OR с расчетом 95% доверительного интервала.

Результаты. При оценке распределения аллелей и генотипов гена IL-1Ra были получены следующие результаты. В группе ожоговых больных с ССВО не было обнаружено достоверно значимых различий в распределении частот аллелей гена IL-1Ra. Группа ССВО характеризовалась повышенной частотой генотипа 2г/2г ($X^2 = 12,38$; $p = 0,0004$; OR = 5,4; 95% ДИ = 2,1-13,8) и сниженной частотой гетерозиготного генотипа 2г/4г ($X^2 = 9,19$; $p = 0,0024$; OR = 0,165; 95% ДИ 0,048-0,56).

Заключение. Наши данные соотносимы с результатами, полученными Fang Xiang Ming с соавторами (1999). Авторы показали, что среди больных сепсисом достоверно чаще встречается аллель с двукратным повторми по сравнению с контролем.

Возможно, наличие генотипа 2г/2г гена IL-1 Ra является маркером предрасположенности к развитию сепсиса. В то время как генотип 2г/4г может играть протективную роль в развитии септических состояний у больных с ожоговой травмой.

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА И ЕГО РОЛЬ ПРИ ОДНОСТОРОННЕЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ ГЛАЗА

Вериги Е.Н., Черноокова В.А., Грачева В.В.,
Слепова О.С.

*ФГУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца
Росмедтехнологий», Москва, Россия*

Введение. Известно, что тяжелые глазные травмы сопровождаются местными и системными иммунологическими сдвигами, причем при односторонних травмах часто наблюдается содружественная реакция со стороны парного глаза. Для клинической практики важно отличать закономерный иммунный ответ на травму от иммунопатологических реакций, отягощающих течение посттравматического периода и повышающих риск вовлечения в патологический процесс второго глаза.

Цель и задачи: представить характеристику «нормальной» (закономерной) иммунологической реакции на механическую травму одного глаза и разработать критерии для выявления прогностически неблагоприятных иммунопатологических реакций с учетом тяжести травмы и клинических особенностей течения посттравматического процесса.

Материалы и методы. Наблюдались 104 пациента в возрасте от 16 до 79 лет с последствиями тяжелой механической травмы одного глаза; большинство обследованы в первый год после травмы (в сроки 1, 4, 6, 12 мес.), отдельные больные – спустя 10 лет. Ретроспективно пациенты были разделены на пять клинических групп: I (14 чел.) – хронический посттравматический увеит (ХПТУ) без субатрофии; II (42 чел.) – ХПТУ с субатрофией; III (21 чел.) – субатрофия без ХПТУ; IV (12 чел.) – подозрение на симпатическую офтальмию (СО); V (15 чел.) – неосложненное течение. Локальные иммунные реакции оценивали по уровням провоспалительного цитокина TNF α (ИФА) и антител к антигенам роговицы, хрусталика, увеа, сетчатки (РПГА, ИФА) в слезной жидкости (СЖ) травмированного и парного глаз. Для выявления системных нарушений иммунитета исследовали: TNF α и аутоантитела в сыворотке крови (СК); клеточный иммунный ответ на органоспецифические антигены (РТМЛ); гемолитическую активность комплемента (ГАК).

Результаты. Установлено, что травма одного глаза, как правило, вызывала повышение уровней аутоантител в СЖ обоих глаз. Характерно, что при благоприятных исходах (V гр.) титры антител в СЖ травмированного и парного глаз были сопоставимы и не превышали 1:128-1:256 и в течение 2-4 месяцев снижались до минимума (\leq 1:16). При осложненных процессах, особенно при ХПТУ с субатрофией (II гр.), местная органоспецифическая реакция выявлялась значительно дольше и была более интенсивной, причем в целом ряде случаев титры антител в СЖ парного глаза были достоверно выше, чем в травмированном глазу, что явно выходило за границы закономерной содружественной реакции. Длительная системная аутоенсибилизация, как правило смешанная, наблюдалась в двух группах: во II и в IV, т.е. при подозрении на СО, что подтверждает повышенный риск вовлечения парного глаза при сочетании ХПТУ с субатрофией.

Развитие органоспецифических реакций сочеталось с усиленной продукцией TNF α , максимальные уровни которого в СЖ парного глаза (\geq 500 пг/мл) и в СК (\geq 1000 пг/мл) наблюдались также у больных II-й группы. Наиболее высокие показатели ГАК отмечались у больных с ХПТУ, независимо от наличия или отсутствия признаков субатрофии. У таких пациентов ГАК $>$ 5,0 выявлялись в подавляющем большинстве случаев, причем как в раннем посттравматическом периоде (до 2 месяцев – 100%), так и позже (75% – в течение полугода), что значительно отличало эту группу от больных без осложнений, и, особенно, – от группы пациентов с субатрофией без ХПТУ.

Заключение. Доказана закономерность умеренной и непродолжительной местной, а также системной (реже) иммунологической реакции у больных с односторонней механической травмой глаза. Определены клинико-иммунологические факторы риска вовлечения в патологический процесс второго глаза. Разработаны критерии оценки нарушений в состоянии органоспецифического иммунитета, системе комплемента (ГАК) и продукции цитокинов (TNF α), которые могут быть использованы при оптимизации лечения в целях профилактики тяжелых посттравматических осложнений.

ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИТЫМ ГНОЙНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Гаврилук В.П., Конопля А.И., Костин С.В.

Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия

Введение. Адекватно выполненная открытая или эндоскопическая операция не может в полной мере обеспечить гладкого течения послеоперационного периода у больных с тяжелыми формами распространенного перитонита, что связано с глубокими нарушениями в системах, обеспечивающих гомеостаз, в первую очередь это касается иммунной и оксидантной систем, и усугубляется тем, что программа перитонита реализуется чаще всего на фоне предрасполагающих нарушений в системах адаптации.

Цель и задачи. Целью работы явилось изучение характера нарушений иммунного статуса, структурно-функциональных свойств эритроцитов и состояния перекисного окисления липидов у детей с разлитым аппендикулярным перитонитом I-II степени (АП).

Материалы и методы. Под постоянным наблюдением находилось 29 детей в возрасте от 6 до 12 лет с верифицированным диагнозом разлитой аппендикулярный перитонит I и II степени. Диагноз разлитого аппендикулярного перитонита выставлялся на основании характерной клинической картины, лабораторно-инструментальных и интраоперационных данных. Группа контроля состояла из 12 соматически здоровых детей того же возраста. Большим в первые сутки после верификации диагноза и предоперационной подготовки в условиях реанимационно-анестезиологического отделения производилось открытое оперативное вмешательство. В послеоперационном периоде производилось обезболивание, инфузионная и антибактериальная (цефалоспорины III поколения + аминогликозиды III поколения + метронидазол) терапия, которая корректировалась согласно результатам посева и определения чувствительности флоры в перитонеальной жидкости.

Результаты. На момент поступления у больных АП установлено снижение общего количества Т-клеток, Т-хелперов, популяции цитотоксических Т-клеток, повышение содержания В-лимфоцитов, концентрации в плазме крови IgM и IgG, снижение активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов периферической крови, повышение их кислородзависимой активности. При изучении цитокинового статуса выявлено повышение концентрации в плазме крови провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8), продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида (МДА) и ацилгидроперекисей (АГП)). В эритроцитарной мембране снижается количество β -спектрина и подфракции анкирина и повышается содержание белка полосы 4.1, 4.2, дематина и тропомиозина, повышается общая сорбционная способность эритроцитов (ССЭ) и внутриклеточная концентрация МДА. Традиционное комплексное лечение нормализовало содержание в крови CD8- и В-лимфоцитов, функционально-метаболическую активность нейтрофилов, в плазме крови концентрацию IL-6, IL-1 β , IgM, снижало, но не до нормальных цифр, концентрацию TNF α , IL-8, МДА и АГП, при этом возрастала концентрация IL-4, снижалась представительность в эритроцитарной мембране дематина и ССЭ.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о выраженных нарушениях иммунного статуса, процессов перекисного окисления липидов и структурно-функциональных свойств эритроцитов у детей с АП I-II степеней. Проводимый комплекс консервативных и хирургических мероприятий только частично купирует выявленные изменения, что требует поиска и апробирования в клинических условиях дополнительных фармакологических способов воздействия.

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

Гумилевский Б.Ю., Гумилевская О.П.

ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Россия

ГУЗ Волгоградский областной уронефрологический центр, г. Волжский, Россия

Терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ТХПН) сопровождается значительными изменениями в состоянии иммунной системы больных. Заместительная почечная терапия ТХПН в виде диализа и трансплантации почки способствует улучшению соматического состояния, качества жизни, но не решает всех проблем, связанных с дисфункцией иммунной системы пациентов.

Изучение особенностей цитокинового профиля иммунной системы больных ТХПН в зависимости от вида заместительной почечной терапии явилось целью настоящего исследования. Сывороточные уровни ключевых регуляторных цитокинов IL-2, IL-4, IFN γ были исследованы методом ИФА у 45 пациентов после трансплантации почки, 42 пациентов, получающих постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, и 40 больных ТХПН, находящихся на программном гемодиализе. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц.

Обнаружено, что наименьший уровень ($p < 0,05$) IL-2 определяется у пациентов после трансплантации почки (таблица). Это может быть связано с применением иммуносупрессивных препаратов, в частности ингибиторов кальцинейрина, и обуславливать развитие инфекционных осложнений у таких больных. В то же время сывороточные концентрации IL-4, IFN γ у реципиентов почечного трансплантата не отличаются от больных на диализе и здоровых лиц.

У пациентов, получающих гемодиализ или перитонеальный диализ, уровни IL-4 и IFN γ были значимо ниже чем у здоровых, причем большее снижение количества сывороточного IL-4 наблюдалось при перитонеальном диализе.

ТАБЛИЦА. СЫВОРОТОЧНЫЕ УРОВНИ IL-2, IL-4, IFN γ У БОЛЬНЫХ ТХПН ПРИ РАЗНЫХ ВИДАХ ЗПТ (К ТЕЗИСАМ ГУМИЛЕВСКОГО Б.Ю. И ДР.)

	IL-2, пг/мл	IL-4, пг/мл	IFN γ , пг/мл
Трансплантация почки	70,6 \pm 7,9* # \S	1,18 \pm 0,15	3,72 \pm 0,8
Гемодиализ	148 \pm 22#	1,25 \pm 0,05* #	2,48 \pm 0,39*
Перитонеальный диализ	166 \pm 44 \S	0,98 \pm 0,13* #	2,52 \pm 0,29*
Здоровые	112 \pm 12	1,41 \pm 0,07	3,82 \pm 0,36

Примечание. * – отличия от здоровых, # \S – отличия между группами, $p < 0,05$.

Таким образом, можно заключить, что исследованные виды заместительной терапии по-разному влияют на цитокиновую регуляцию иммунитета пациентов. Однако все виды лечения так или иначе сопровождаются снижением уровня ключевых цитокинов, что свидетельствует о подавляющем влиянии на иммунную систему. Так трансплантация почки и последующая фармакологическая иммуносупрессия вызывает наиболее выраженное угнетением IL-2 зависимых механизмов – в основном Th-1 иммунного ответа, что является целью терапии. Диализ сопровождается сниженным уровнем ключевых цитокинов как Th-1, так и Th-2 пути, причем при перитонеальном диализе угнетение Th-2 пути более выражено и это можно рассматривать как негативное влияние диализа на иммунитет. Возможно, поэтому ведущими осложнениями при трансплантации почки являются вирусные инфекции и опухолевые заболевания, при перитонеальном диализе – гнойные инфекции, при гемодиализе – и вирусные, и бактериальные инфекции в равной степени.

СИСТЕМНЫЙ ОТВЕТ НА ВОСПАЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ С ПАХОВОЙ ГРЫЖЕЙ ПОСЛЕ ПЛАСТИКИ С ПРОЛЕНОВОЙ ГЕРНИОСИСТЕМОЙ

Калюжная Е.Н., Липницкий Е.М., Алекберзаде А.В.

ММА им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Цель: сравнительная оценка острой фазы воспалительного ответа у больных разных возрастных групп после пластики с проленовой герниосистемой.

Материал и методы. У 32 мужчин (I группа – 16 больных в возрасте ≤ 45 лет; II группа – 16 больных в возрасте ≥ 61 года) с паховой грыжей определяли в периферической крови уровень лейкоцитов, α -фактора некроза опухоли (TNF α), интерлейкина-1 β (IL-1 β), С-реактивного белка (СРБ) и α 1-антитрипсина (α 1-АТ) за 2 ч до операции и в 2, 24 и 48 ч после операции. У всех больных операции выполняли под местной или регионарной анестезией.

Результаты. Послеоперационные уровни исследуемых иммунологических показателей были высокими в обеих группах по сравнению с исходными; они были более высокими во II, чем в I группе.

После операции нейтрофилия наблюдалась в обеих группах. В I группе различия между исходными и послеоперационными значениями не было статистически значимым, а во II группе различия отмечались во все периоды. Она была высока во II по сравнению с I группой в 2 и 24 ч после операции.

Были повышены уровни α 1-АТ и СРБ в обеих группах. Значительное увеличение α 1-АТ после операции по сравнению с исходным было выявлено в 24 ч и 48 ч в I группе,

тогда как во II группе эти показатели были значимыми только в 48 ч. В I группе различие между исходным и послеоперационным СРБ было значимо только в 24 ч, тогда как во II группе — в 24 ч и 48 ч. Различие было обнаружено также при сравнении значений в I и II группах в 6 ч, 24 ч и 48 ч.

Отмечалось повышение TNF α в обеих группах. В I группе только в 48 ч наблюдалось увеличение TNF α по сравнению с таковым перед операцией. Во II группе TNF α не было высоко по сравнению с исходным. Оно было значимо высоко во II, чем в I группе в 6 ч и 24 ч. Повышение IL-1 β после операции по сравнению с исходным было выявлено только во II группе в 6 ч и IL-1 β было выше во II, чем в I группе в 6 ч.

Заключение. У больных пожилого и старческого возраста наблюдалась длительная и мощная воспалительная активность после пластики пахового канала с проленовой герниосистемой.

РОСТОВОЙ ФАКТОР TGF-1 β И ЭЙКОЗАНОИДЫ ПРИ МАЛООБЪЕМНОЙ ГЕМОПЕРФУЗИИ У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПАЛЬЦЕВ И КИСТИ

Кузнецов С.И., Конычев А.В., Буркова Н.В., Рутенбург Д.Г., Арсениев Н.А., Барашкова П.В.

Санкт-Петербургский центр по лечению хирургических инфекций, Санкт-Петербург, Россия
ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования», Санкт-Петербург, Россия
ФМБА ФГУП НИИ промышленной и морской медицины, Санкт-Петербург, Россия

TGF-1 β вовлекается в процессы репаративной регенерации ран хемотаксический аттрактант воспалительных клеток и фибробластов. Эйкозаноиды также задействованы в воспалительных и регенеративных процессах. Так, простагландин (PGI $_2$, его метаболит 6-кето-PGF1 α) является вазодилататором и потенциальным ингибитором агрегации тромбоцитов, в время тромбоксан A $_2$ (Throm A $_2$, его стабильный метаболит Throm B $_2$) обладает противоположными свойствами: вазоконстриктор и промотор агрегации тромбоцитов.

Цель исследования состояла в оценке уровня TGF-1 β и эйкозаноидов (констрикторы: Throm B $_2$, Leuk C $_4$ /E $_4$ /D $_4$; дилататоры: 6-кето-PGF1 α и PGE $_2$) у больных с воспалительными и гнойно-некротическими заболеваниями пальцев и кисти при их лечении малообъемной гемоперфузией.

Пролечено 16 больных с гнойной патологией пальцев и кисти с использованием метода региональной малообъемной гемоперфузии (РМОГ). Для регистрации активных молекул забирали кровь из локтевой вены до начала курса РМОГ, через 20 и 80 мин после окончания 1-й процедуры, перед 2-й и 3-й процедурами и через 80 мин после завершения 4-й процедуры. TGF-1 β и эйкозаноиды регистрировали в плазме крови методом ИФА с использованием наборов фирмы «Amersham».

При анализе уровня TGF-1 β не было отмечено выраженной тенденции изменения концентрации ростового фактора — от процедуры процедуре регистрировали колебания ниже уровня его первоначального значения и выше его.

Более интересные результаты были получены при анализе динамики уровня эйкозаноидов. Во-первых,

суммарный пул всех исследованных эйкозаноидов возрос от пробы к пробе по сравнению с исходными значениями: после 1-й процедуры — в 1,11 раза, до 2-й — в 1,38 раза, до 3-й — в 1,43 раза и после 4-й — в 1,55 раза, что свидетельствует об усилении активационных и индуктивных процессов под влиянием РМОГ. Во-вторых, в структуре пула метаболитов арахидоновой кислоты отмечали смещение в сторону увеличения количества вазодилататоров (6-кето-PGF1 α и PGE $_2$) с 50 до 63,8% в ущерб вазоконстрикторам (Throm B $_2$ и Leuk C $_4$ /E $_4$ /D $_4$) с 50 до 36,2%. В-третьих, среди вазодилататоров во всех исследованных пробах преобладал PGE $_2$, процент которого колебался от 25 до 46,7 в разных пробах, в то время как 6-кето-PGF1 α составлял от 8,3 до 25%. После последней процедуры наблюдали инверсию в структуре вазодилататоров. 6-кето-PGF1 α превысил PGE $_2$ почти в 2 раза (40,6 и 23,2% соответственно).

Таким образом, процедура РМОГ влияет на уровень TGF-1 β и эйкозаноидов. Среди последних в процессе курса лечения начинают преобладать метаболиты с вазодилаторными свойствами, что, с одной стороны, способствует усилению кровотока и улучшению микроциркуляции в регионе, с другой — увеличению антиагрегатных характеристик крови, снижая вероятность развития микротромбов в сосудах перфузируемой конечности.

ВЛИЯНИЕ «ФЕРРОВИРА» И «РЕФОРТАНА» НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С МЕЛКООЧАГОВЫМ ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ

Локтионов А.Л., Конопля А.И., Суняйкина О.А., Янголенко Я.В.

Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия

Введение. Нарушения иммунитета у больных с деструктивными формами острого панкреатита вызывают развитие гнойных осложнений, утяжеляющих течение основного заболевания и ухудшающих прогноз и результаты лечения этой патологии. Проблема применения различных способов и средств иммунокоррекции, сроков проведения у таких больных не решена до сих пор.

Цель: оценить иммуномодулирующие эффекты «Ферровира» и «Рефортана» у больных с мелкоочаговым панкреонекрозом.

Материал и методы. Под постоянным наблюдением находилось 49 пациентов с мелкоочаговым панкреонекрозом в возрасте от 20 до 60 лет, лечившихся в хирургическом отделении МУЗ ГКБ № 4 г. Курска с 2006 по 2008 г. Постановку диагноза осуществляли на основании клинических, инструментальных и лабораторных данных. По проводимому лечению все больные были разделены на 2 группы: в 1-й проводили традиционное лечение (инфузионная, антибактериальная, спазмолитическая и антиферментная терапия), во 2-й — дополнительно использовали «Ферровир» в дозе 1,5%-5,0, 2 р/день в/м, № 10, в 3-й группе — «Рефортан» 6% — 400, 1 раз в 2 дня № 5. Контрольную группу составили 12 здоровых доноров-добровольцев того же возраста. В периферической крови оценивалось содержание CD3 $^+$, CD4 $^+$, CD8 $^+$, CD16 $^+$, CD25 $^+$ и CD22 $^+$ лимфоцитов; концентрации TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, КСФ, IL-4, IL-10, С3 и С4 компонентов комплемента, фактора Н и С1-ингибитора;

функциональную активность нейтрофилов по фагоцитарному показателю, числу и индексу активности фагоцитоза (ФП, ФЧ и ИАФ), по спонтанному и стимулированному зимозаном НСТ-тесту, функциональному резерву и индексу стимуляции нейтрофилов (ФРН и ИСН).

Результаты. В крови больных мелкоочаговым панкреонекрозом при поступлении в клинику было сниженным содержание CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ лимфоцитов, концентрация С3 и С4 компонентов комплемента, фагоцитарная активность полиморфноядерных лейкоцитов, повышенным – количество CD25⁺ и CD22⁺ клеток, уровень TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, G-CSF, IL-4, фактора Н и С1-ингибитора, кислородзависимая функция нейтрофилов, при этом концентрация IL-10 не отличалась от здоровых доноров. Традиционное лечение корригировало, но не до уровня здоровых доноров, содержание CD3⁺, CD4⁺ лимфоцитов, концентрацию TNF α , IL-1 β , IL-8, IL-4, С3, С4 компонентов комплемента. После применения «Ферровира» нормализовалось содержание CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺ и CD22⁺ лимфоцитов, IL-6, С3 и С4 компонентов комплемента, уровень ФП, ФЧ, ИАФ, НСТ-сп. и ст., ИСН, корригировалось количество CD16⁺ клеток, ФРН, концентрации TNF α , IL-1 β , IL-8, G-CSF, IL-4. Использование «Рефортана» нормализовало уровень TNF α , IL-1 β , IL-8, G-CSF, кислородзависимую активность нейтрофилов периферической крови и корригировало показатели клеточного иммунитета и фагоцитарной активности гранулоцитов.

Заключение. Таким образом, у больных с деструктивными формами острого панкреатита наблюдаются выраженные нарушения иммунитета, проявляющиеся в недостаточности клеточной формы иммунитета, системы комплемента, цитокиновом дисбалансе, и активации кислородзависимых механизмов цитотоксичности нейтрофилов. Применение «Ферровира» в большей степени корригирует нарушенные показатели клеточной формы иммунитета и функциональной активности нейтрофилов периферической крови, а «Рефортан» – показатели цитокинового статуса и кислородзависимую активность гранулоцитов.

ДИНАМИКА ОСТЕОТРОПНЫХ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕСРАЩЕНИЯМИ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ И ИММОБИЛИЗАЦИОННЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

Макарова Э.Б., Трифонова Е.Б., Гюльназарова С.В.

ФГУ «Уральский НИИ травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина Росмедтехнологий», г. Екатеринбург, Россия

Снижение минеральной плотности костной ткани на фоне иммобилизации после переломов часто носит генерализованный характер, сохраняется длительное время и является фактором риска повторных переломов. В настоящее время накоплен значительный материал, убеждающий, что гипербарическая оксигенация (ГБО), используемая в терапевтических режимах, стимулирует процессы регенерации, в том числе регенерацию костной ткани.

Цель работы: оценить влияние оксигенобаротерапии на концентрацию ряда остеотропных цитокинов у пациентов с ложными суставами костей голени, осложненными системным иммобилизационным остеопорозом.

Проведено обследование и лечение 23 пациентов (возраст 24-53 года) с несращениями костей голени. Давность травмы составляла от 7 месяцев до 3 лет, сеансы ГБО проводили в барокамере Ока-МТ (10 сеансов), давление 1,2 АТА, изопрессия 30 мин. Минеральную плотность костной ткани оценивали методом рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии на аппарате Lunar. Значение Т-критерия (Total) проксимального отдела бедренной кости составляло от -2,7 до -3,9 SD, что по рекомендациям ВОЗ соответствовало остеопорозу. Группу сравнения составили 17 пациентов с аналогичным диагнозом, не получавших оксигенобаротерапию. Исследование концентрации остеотропных цитокинов в сыворотке периферической крови и супернатанте культуры мононуклеаров крови (МНК) выполнено на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2100, использованы наборы реактивов фирм «Biomedica» и «Biosource», фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали по фагоцитозу латексных частиц стандартным методом. Статистическая обработка результатов проведена дисперсионным анализом.

Полученные данные указывают, что после ГБО и в сыворотке крови (в 7 раз), и в культуре клеток крови пациентов (в 8,3 раза) значительно снижается концентрация IL-1 β ($p < 0,05$) – одного из основных конечных регуляторов активности остеокластов. В сыворотке крови уменьшается соотношение концентрации IL-1 β и его растворимого рецептора sIL-1RII (в 2,9 раза), который связывает IL-1 вне мембран и препятствует его взаимодействию с рецепторами 1 типа на клетках. Концентрация gaIL-1 имела тенденцию к увеличению после ГБО. Кроме того, было отмечено увеличение концентрации FAS-ligand, что, вероятно, указывает на активацию процессов апоптоза под воздействием оксигенобаротерапии. Обнаруженная нами активация функции фагоцитов на примере достоверного роста фагоцитарного числа (в 1,6 раза), возможно, связана именно с активацией апоптоза. На нарушение рецепторно-сигнальных взаимодействий лимфоцитов указывает достоверное снижение адгезивной способности МНК при их инкубации в присутствии коллагена I типа (костный коллаген) (в 1,9 раза). Однако обнаруженная значимая активация супероксиддисмутазы при оксигенобаротерапии (в 2,2 раза), что по Ф.З. Меерсону является одной из основных характеристик «структурного следа адаптации», свидетельствовала о развитии реакции тренировки, а не компенсаторного срыва.

Выявлено значимое снижение соотношения RANKL/OPG в сыворотке периферической крови (в 8,8 раза) в основном за счет снижения концентрации RANKL. Однако в супернатанте МНК при инкубации с костным коллагеном происходит достоверное увеличение концентрации RANKL (в 6,5 раза), что согласуется с динамикой концентрации С-концевых телопептидов коллагена I типа на фоне ГБО и указывает на возможную локальную активацию резорбции костной ткани во время ГБО.

Наряду с активацией функции остеокластов отметили активацию синтетической функции остеобластов, что подтверждается достоверным ростом в сыворотке крови концентрации пропептидов коллагена I типа после ГБО (в 1,3 раза).

Таким образом, мы можем предположить, что ГБО вызывает разнонаправленные пролонгированные (до 6 месяцев) изменения ключевых регуляторных систем остеокластогенеза и функции остеокластов, а также функции остеобластов. Они направлены на снижение системной активации иммунокомпетентных клеток: снижение концентрации системного провоспалительного цитокина IL-1 в крови и в культуре клеток и RANKL в периферической крови; и увеличение локальных регуляторных воздействий – увеличение синтеза RANKL в культуре клеток при инкубации с костным коллагеном. Это способствовало активации ремоделирования костной ткани и нормализовало сопряженность остеогенеза и резорбции. В конечном результате оксигенобаротерапия способствовала активации репаративных процессов костной ткани, что подтверждено сокращением сроков сращения у данной категории пациентов на 31% и увеличением минеральной плотности костной ткани на 7,8% спустя 6 месяцев с начала ГБО.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА У БОЛЬНЫХ С ОТЯГОЩЕННЫМ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ

Малык У.В., Смирнова С.В.

*НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН,
г. Красноярск, Россия*

Введение. Острый аппендицит (ОА) – часто встречающееся хирургическое заболевание, характеризующееся вариабельностью клинической картины, высоким процентом диагностических ошибок и клинкоморфологических расхождений. Учитывая, что аппендикс является периферическим органом иммунной системы, чрезвычайно насыщенным лимфоидными фолликулами, необходимо изучение роли иммунопатологических процессов, приводящих к развитию острого аппендицита. В частности, червеобразный отросток может быть «шоковым» органом развития аллергического воспаления.

Цель исследования: изучить особенности течения острого аппендицита у больных с отягощенным аллергологическим анамнезом.

Материалы и методы. Обследовано 40 человек в возрасте от 7 до 64 лет: 30 больных острым аппендицитом и 10 практически здоровых лиц (контрольная группа). В структуре патологии выделены следующие формы аппендицита: катаральный (n = 20), флегмонозный (n = 5) и гангренозный (n = 5). Всем больным выполнена аппендэктомия, сбор аллергологического анамнеза. Определение характера воспалительных и деструктивных изменений основывалось на интраоперационной характеристике макропрепарата и результатах патоморфологического исследования удаленного червеобразного отростка (ЧО). Исследования крови проводились на автоматизированном гематологическом анализаторе «CELL-DYN 3700» и иммунохимическом анализаторе «ARCHITECT i 2000» фирмы «ABBOTT» (USA).

Результаты. Отягощенный аллергологический анамнез выявлен в 80% (n=24) случаев, из них в 25% (n = 6) установлена пищевая аллергия и 75% (n = 18) – лекарственная аллергия. Клиника ОА развилась у 7 больных на фоне острого респираторного заболевания (возможно, респираторной аллергии), у 10 – на фоне нарушения

диеты. При ОА, развившемся без аллергии в анамнезе, микроскопическая картина была представлена в виде гнойно-катарального воспаления с преимущественным поражением слизистой и подслизистой ЧО и инфильтрацией ее лейкоцитами, или гнойно-флегмонозного воспаления с распространением процесса на всю остальную часть стенки отростка. ОА с аллергией в анамнезе характеризовался интенсивно выраженным застоем и отеком наряду с диффузной инфильтрацией стенки ЧО. При этом в инфильтратах обнаруживалось большое количество эозинофилов, плазматических клеток и гистиоцитов. Просветы отдельных сосудов полностью выполнены эозинофилами. Небольшие скопления эозинофилов обнаруживаются и в самых различных частях стенки. В сосудах ЧО, помимо резкого полнокровия, констатировалось набухание эндотелия. Отмечена высокая степень инфильтрации фолликулов с отеком герминативных центров и гипертрофией ретикуло-эндотелиальных клеток. В периферической крови отмечался лейкоцитоз у 23 больных с ОА. Повышение количества сегментоядерных нейтрофилов встречалось чаще, чем повышение палочкоядерных и зависело от выраженности деструктивных изменений в ЧО. У больных с аллергией в анамнезе отмечалось преобладание эозинофилов крови при катаральной форме (14 больных), и уменьшение их количества при деструктивных формах ОА (6 больных). Количество лимфоцитов было снижено при деструктивных формах ОА у 7 больных. Содержание моноцитов и базофилов оставалось в пределах нормы.

Заключение. Таким образом, выявлены морфологические особенности червеобразного отростка при остром аппендиците у больных с отягощенным аллергологическим анамнезом в пользу аллергического генеза воспаления.

КОРРЕКЦИЯ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Пехов Д.А., Конопля А.И., Тарасов О.Н.,
Гнеушев И.М., Микаелян П.К.

*Курский государственный медицинский университет,
г. Курск, Россия*

Введение. Основной причиной острого холецистита является желчнокаменная болезнь, на фоне которой развивается картина выраженного воспаления. Однако не всегда желчнокаменная болезнь становится причиной развития острого воспаления в желчном пузыре, в этих случаях на первое место выступает исходная реактивность организма. Исследований по изучению состояния иммунного статуса и коррекции его нарушений при остром холецистите в современной литературе немного.

Цель работы: оценить эффективность сочетаний «Ферровира» и «Фосфоглива», «Плутоксима» и «Эссенциале» в коррекции иммунных нарушений у больных с острым холециститом.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 62 пациента с острым холециститом в возрасте от 20 до 45 лет, лечившихся в хирургических отделениях МУЗ ГКБ № 4 и МУЗ ГБ № 1 г. Брянска с 2007 по 2008 гг. Все больные были разделены на 3 группы: 1-я (19 человек) получала лечение по традиционной схеме (инфузионная терапия со спазмолитиками и анальгетиками; антибактериальная терапия препаратами широкого спектра

действия); 2-я группа включала 22 пациента, дополнительно получавших к традиционной терапии «Ферровир» (1,5% – 5 мл, 2 раза в день в/м, № 10) и «Фосфоглив» (2,5 г в 10,0 мл воды для инъекций, на крови, внутривенно, 1 раз в день, № 10); 3-я группа (21 человек) дополнительно получала «Глутоксим» (1% – 1,0, внутримышечно 1 раз в день, № 10) и «Эссенциале» (5,0, внутривенно, на крови, 1 раз в день, № 10) Проводилась количественная оценка уровней провоспалительных (TNF α , IL-1 β , G-CSF, IL-8, IL-6), противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), показателей системы комплемента (C3, C4, C5 компонентов комплемента, фактора H, C1-ингибитора) в сыворотке крови с помощью набора реагентов «Вектор-Бест» (Москва). Функциональную активность нейтрофилов оценивали по фагоцитарному показателю (ФП), фагоцитарному числу (ФЧ) и индексу активности фагоцитоза (ИАФ), реакции восстановления нитросинего тетразолия в спонтанном и стимулированном «Зимозаном» НСТ-тесте (НСТ-сп., НСТ-ст.), индексу стимуляции нейтрофилов (ИСН) и функциональному резерву нейтрофилов (ФРН). В качестве контроля использовали периферическую кровь 20 здоровых доноров-добровольцев.

Результаты. До лечения в крови больных с острым холециститом установлено повышение концентрации IL-1 β , IL-8, G-CSF, кислородзависимой активности нейтрофилов, снижение содержания противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10, ФП, ФЧ, ИАФ, активация системы комплемента по классическому (повышение C4 компонента комплемента и снижение уровня C1-ингибитора) и по альтернативному пути (повышение содержания C3 и C5 компонентов комплемента и снижение концентрации фактора H). Традиционное лечение снижало, но не до уровня нормы, уровень провоспалительных цитокинов, показатели кислородзависимой активности нейтрофилов и повышало содержание противовоспалительных цитокинов и фагоцитарную активность гранулоцитов. Применение «Ферровира» и «Фосфоглива» нормализовало уровень TNF α , IL-1 β , IL-8, IL-4, ФП, ФЧ, ИАФ, НСТ-сп. и НСТ-ст. и корригировало содержание C3, C5 компонентов комплемента, C1-ингибитора. «Глутоксим» и «Эфенциале» нормализовали уровень IL-1 β , G-CSF, ФП, НСТ-сп. и корригировали концентрацию C3 и C4 компонентов комплемента, фактора H.

Заключение. При остром холецистите установлены нарушения иммунного статуса, которые недостаточно купируются лечением по традиционной схеме. Применение «Ферровира» и «Фосфоглива», в меньшей степени «Глутоксима» и «Эссенциале» позволяет более эффективно корригировать нарушенные параметры иммунитета.

ЦИТОКИНОВЫЙ ДИСБАЛАНС КАК ФАКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ ПЕРЕСАДКАХ РОГОВИЦЫ

Слепова О.С., Макаров П.В., Миронкова Е.А.

*ФГУ МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца
Росмедтехнологий, Москва, Россия*

Введение. Пересадки роговицы в группах высокого риска, прежде всего после ожогов глаз, остаются одной

из наиболее трудных проблем офтальмологии. Ранее нами было показано, что иммуносупрессивная терапия («Циклоспорина», системно) позволяет купировать аутоиммунные реакции и предотвратить классическую «реакцию отторжения трансплантата», однако при этом не всегда удается избежать развития персистирующих эрозий (ПЭР) трансплантата, а также неоваскуляризации роговицы и трансплантата, в связи с чем снижается процент благоприятных исходов кератопластики (КП).

Цель исследования: изучение роли цитокинов и инфекционных факторов в возникновении ПЭР и неоваскуляризации после пересадки роговицы.

Материалы и методы. Наблюдались (срок 12-18 мес.) 48 пациентов/глаз, перенесшие КП по поводу послеожоговых бельм. Из них у 12 чел. послеоперационный период (п/о) и исход КП были благоприятными; у 20 чел. развились ПЭР (12 – в раннем, 8 – в отдаленном п/о периоде); у 18 чел. отмечалась постепенная неоваскуляризация. В динамике п/о периода (в сроки от 3 дней до 6 мес.) исследовали: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10, TNF α , IFN α , IFN γ в сыворотке крови (СК) и в СЖ (по возможности); антитела к вирусам группы герпеса ВПГ1, ВПГ2, ЦМВ, свидетельствующие о хронической (IgG) или активной инфекции (IgM, а также IgG к ранним вирусным антигенам).

Результаты. Ретроспективный анализ показал, что быстрое возникновение ПЭР во всех случаях (100%) ассоциировалось ($p = 0,011$) с резким подъемом в СК уровня IFN γ (исходно < 50 пг/мл; до 400-1000 пг/мл на пике) с последующим снижением. Всплеск выработки IFN γ (при слабой секреции IFN α) мы связываем с сочетанной активацией на фоне п/о иммуносупрессивной терапии вирусов группы герпеса, что подтверждается высокой частотой обнаружения антител к ранним антигенам ВПГ1 (100%), ВПГ2 (75%) и ЦМВ (75%) у больных с ПЭР. При благоприятном течении п/о периода обычно (100%) выявлялись только маркеры ВПГ1 (ВПГ 2-17%, ЦМВ-11%), что сочеталось с длительным поддержанием уровня IFN γ в пределах 200-300 пг/мл. По-видимому, умеренная, перманентная выработка IFN γ провоцировалась ВПГ1-инфекцией и в то же время ограничивала ее клинические проявления. ПЭР на таком фоне, как правило, не развивались или появлялись (25%) лишь через несколько месяцев. Достоверной связи между развитием ПЭР и содержанием в СК других изучавшихся цитокинов выявлено не было. Вместе с тем отмечено, что риск развития этого осложнения возрастал при обнаружении (до и/или после КП) IL-1 β и/или TNF в слезной жидкости. Длительная системная продукция IL-1 β и/или TNF (500-1200 пг/мл) ассоциировалась с постепенным развитием неоваскуляризации, в сроки 6-8 мес. после КП (80%). При отсутствии этих цитокинов в СК отдаленная неоваскуляризация наблюдалась значительно реже (12,5%; $p = 0,042$). Надо полагать, что такая зависимость определяется ангиогенными свойствами и дистантными эффектами IL-1 β и TNF. Однако в случаях быстрой неоваскуляризации (до от 2-3 мес. после КП) подтвердить ее статистически не удалось. Это определяет актуальность изучения роли других ангиогенных цитокинов и ростовых факторов, в том числе на местном уровне. Достоверной связи между развитием неоваскуляризации

и содержанием в СК других изучавшихся цитокинов не установлено.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что формирование осложнений, отягощающих течение п/о периода в условиях необходимой при КП иммуносупрессивной терапии, связано с целым рядом факторов, которые в клинической практике практически не учитываются и не контролируются. Мы полагаем, что наряду с традиционным исследованием клеточного иммунного ответа на антигены рогавицы (РТМЛ) и определением в СК уровня IL-2 (на подавление гиперпродукции которого направлено действие селективных иммуносупрессоров, таких как ЦСА), тестирование IFN γ , TNF и IL-1 β может существенно повысить эффективность клинико-иммунологического мониторинга и определить показания к расширению спектра иммунокорректирующих и противoinфекционных средств.

АУТОЛОГИЧНЫЕ КОСТНО-МОЗГОВЫЕ КЛЕТКИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Старостина Н.М., Пальцев А.И., Останин А.А., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я., Кулагин А.Д., Черных Е.Р., Козлов В.А.

ГУ НИИ Клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск, Россия

Цирроз печени (ЦП) как исход хронических диффузных заболеваний печени представляет серьезную проблему. Единственным эффективным подходом к лечению декомпенсированных форм ЦП является трансплантация печени. Однако дефицит донорских органов, необходимость иммуносупрессии и высокая стоимость ограничивают возможности данного метода. Исследования в области стволовых клеток показали, что костномозговые клетки способны продуцировать различные ростовые факторы и цитокины, которые могут активировать тканевые предшественники, пролиферацию гепатоцитов, подавлять воспаление, ингибировать апоптоз гепатоцитов и оказывать регулирующее влияние на формирование внеклеточного матрикса. Поэтому трансплантация костномозговых клеток может рассматриваться в качестве регенеративной терапии при заболеваниях печени. Настоящее исследование посвящено изучению переносимости и эффективности трансплантации костномозговых клеток в комплексном лечении цирроза печени.

В исследование были включены 68 пациентов в возрасте от 15 до 65 лет с диагнозом ЦП. В соответствии с классификацией Child-Pugh у 19 пациентов диагностировался ЦП класса А, у 39 – класса В и 10 – класса С. Костный мозг забирали стандартно из крыла подвздошной кости под общей анестезией. Мононуклеарные клетки (МНК) выделяли путем градиентного центрифугирования. Введение костномозговых клеток внутривенно и внутривенно не сопровождалась развитием локальных и системных побочных эффектов. Аутологичная трансплантация клеток костного мозга (АТКМ) у больных с классом А приводила к купированию астенического синдрома и синдрома цитолиза (снижению АСТ и АЛТ), увеличению уровня сывороточного альбумина и количества тромбоцитов. Снижение тяжести ЦП (балла тяжести

по шкале Child-Pugh) на период 12-месячного наблюдения в группе С декомпенсированным ЦП (классы В и С) наблюдалось у 24 из 49 больных. Анализ 2-летней выживаемости показал, что трансплантация костномозговых клеток сопровождалась снижением показателей летальности по сравнению с группой исторического контроля.

Таким образом, терапия аутологичными костномозговыми клетками является безопасной процедурой и может рассматриваться как новый подход к лечению больных циррозом печени.

УРОВНИ ЦИТОКИНОВ В СРЕДЕ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ НЕЙТРОФИЛОВ ОЖОГОВЫХ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ РАЗВИТИЯ СЕПСИСА

Угнивенко М.И.¹, Филиппова Ю.Ю., Конева Е.П., Самышкина Н.Е., Суслова Т.А., Шестопалов С.С.¹, Бурмистрова А.Л.

Челябинский государственный университет, г. Челябинск, Россия

¹ МУЗ ГКБ № 6, г. Челябинск, Россия

В настоящее время не менее 50-70% больных, умерших в поздние периоды ожоговой болезни, погибают от сепсиса. Однако механизмы развития септического состояния у ожоговых больных изучены недостаточно.

Цель исследования: провести количественный анализ содержания различных цитокинов в среде культивирования стимулированных и не стимулированных нейтрофилов ожоговых больных в стадии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и при сепсисе.

Материалы и методы. Для исследования были отобраны две группы пациентов, находившихся на лечении в ожоговом отделении ГКБ № 6 г. Челябинска: больные с ССВО – 26 человек (группа 1) и пациенты с сепсисом – 27 человек (группа 2). Для интегральной оценки тяжести травмы использовали индекс тяжести термического поражения. В качестве контроля была взята кровь 10 условно здоровых доноров (К). Уровень цитокинов (IL-6, TNF α , IL-8, IL-1 β , IL-1Ra), выделенных из супернатантов нейтрофилов периферической крови ожоговых больных, определяли при стимуляции живыми *E. coli* (НФС) и без стимуляции (интактные нейтрофилы – НФИ) через 2 и 24 часа методом твердофазного ИФА.

Результаты. При двухчасовой инкубации:

1. При ССВО уровни цитокинов в супернатанте НФС и НФИ не отличались от показателей группы К, за исключением IL-1 β . Уровень IL-1 β в супернатантах НФС резко снижен по сравнению с группами 2 и К.

2. При сепсисе уровни IL-6, TNF α , IL-8, IL-1 β достоверно выше по сравнению с группами 1 и К, вне зависимости от стимуляции нейтрофилов.

При 24-часовой инкубации:

1. Уровень всех цитокинов был достоверно выше через 24 часа культивирования по сравнению с результатами двухчасовой инкубации.

2. При сепсисе – уровень всех цитокинов был достоверно выше, чем в К; по сравнению с группой 1 – достоверно выше IL-6 в супернатантах НФС и IL-1 β вне зависимости от стимуляции нейтрофилов.

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ/ ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ОЖОГОВЫХ БОЛЬНЫХ В РАЗЛИЧНЫЕ СТАДИИ РАЗВИТИЯ СЕПСИСА

Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л., Угнивенко М.И.¹, Конева Е.П., Самышкина Н.Е., Сулова Т.А., Шестопапов С.С.¹

Челябинский государственный университет,
г. Челябинск, Россия

¹ МУЗ ГKB № 6, г. Челябинск, Россия

Инициация, прогрессия и исход всех иммунологических процессов контролируются цитокинами. Различные цитокины часто одновременно действуют на одни и те же клетки и способны взаимно модулировать свои эффекты.

Цель исследования: оценить уровни циркулирующих провоспалительных/ противовоспалительных цитокинов у ожоговых больных в разные стадии развития сепсиса (синдром системного воспалительного ответа (ССВО) – сепсис – тяжелый сепсис).

Материалы и методы. Обследовано 40 пациентов ожогового отделения. Для интегральной оценки тяжести травмы использовали индекс тяжести термического поражения. Все обследованные были разделены на 3 группы: больные с ССВО – 26 человек; пациенты с сепсисом – 27 человек; больные с тяжелым сепсисом – 5 человек. В качестве контроля была взята кровь 10 условно здоровых доноров. Содержание цитокинов (IL-6, TNF α , IL-8, IL-1 β , IL-1Ra, IFN γ , IL-4 и IL-10) в сыворотке крови изучали методом твердофазного ИФА.

Результаты. Каждая стадия развития сепсиса имела свой цитокиновый профиль:

1. У больных с ССВО наблюдался достоверно высокий (по отношению к группе доноров) уровень IL-6, TNF α , IL-8 и IL-1Ra.

2. При сепсисе наблюдалось достоверное снижение количества TNF α по отношению к данному показателю пациентов с ССВО. Уровень IL-6, TNF α , IL-8 и IL-1Ra достоверно не менялся при изменении стадии развития сепсиса: ССВО – сепсис. Уровень продукции IL-1 β , IFN γ и IL-10 не имел достоверных отличий от показателей группы доноров, больных с ССВО и пациентов с тяжелым сепсисом.

3. У больных с тяжелым сепсисом происходило изменение уровня цитокинов в циркуляции:

- повышение: IL-6, IL-1Ra и IL-10;
- снижение: IL-1 β , IL-8, IFN γ , хотя все эти динамические различия не достигали статистической значимости при сравнении трех клинических групп по указанным показателям.

Достоверная разница была отмечена для TNF α , содержание которого снижалось ниже уровня, определяемого у здоровых лиц.

СУБПОПУЛЯЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Шутко А.Н., Герасимова О.А., Екимова Л.П., Жеребцов Ф.К., Гранов Д.А.

ФГУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург, Россия

Острое или хроническое отторжения трансплантированной человеку печени развиваются наиболее вероятно

на 4-10 сутки или через несколько месяцев соответственно. С целью совершенствования методов прогноза отторжения у 20 пациентов с успешной трансплантацией трупной печени на протяжении 7 месяцев после операции произведен мониторинг состава мононуклеарной фракции крови методом проточной цитофлуориметрии (FACScan, BD, меченые антитела производства «BD» и «DACO») и радиометрического варианта реакции бласт-трансформации (β -спектрометр Picker Nuclear, 3H-тимидин производства «Изотоп», Россия).

Результаты. На фоне обычных признаков депрессии клеточного состава, возникающих с первых суток, статистически выявлен ряд временных подъемов уровня некоторых из исследованных показателей. На 4-6, 12-21, 27-35, \approx 110-120 и \approx 170-180-е сутки – подъем CD34⁺, TdT⁺, VEGF⁺, на 4-6 и 15-17-е сутки – подъем отношения CD4⁺Leu8⁺/CD8⁺CD11b⁺, на 15-17 сутки – подъем индекса стимуляции, на \approx 50 сутки – HLA-DR⁺, на \approx 70-80 и \approx 140-150 сутки – подъем CD8⁺CD11b⁺, на \approx 70-80, \approx 140-150 и \approx 210 сутки – подъем CD4⁺ Leu8⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD3⁺, CB25⁺ и % лимфоцитов. Таким образом, в наиболее критичные для острого отторжения сроки имеют место аномальные подъемы уровня незрелых фракций клеток, включая общие предшественники CD34⁺, TdT⁺ предшественники лимфоцитарного ряда и клетки, несущие VEGF. Все они имеют отношение к процессам ангиогенеза [Гранов А.М., Шутко А.Н., 2002], и поэтому их количественные изменения могут отражать состояние трансплантата. В частности, удается статистически выявлять прямую количественную связь между VEGF и TdT маркерами. В те же ранние сроки, а также в сроки, типичные для хронического отторжения, наибольшей дополнительной информативностью могут обладать субпопуляции промежуточной зрелост – CD8⁺CD11b⁺, CD4⁺ Leu 8⁺, их отношение и индекс стимуляции утилизации предшественников синтеза клеточной ДНК. Дальнейшее уточнение прогностических возможностей отобранных показателей требует их сопоставления с результатами биопсий, а также изучения в условиях трансплантаций с негативным исходом.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕСТНЫХ УРОВНЕЙ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ IL-1 β И IL-8 В ПОЛОСТИ СРЕДНЕГО УША В ДООПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ И СТЕПЕНИ ПРИЖИВЛЕНИЯ НЕОТИМПАНАЛЬНОГО ЛОСКУТА ПОСЛЕ ТИМПАНОПЛАСТИКИ

Янов Ю.К., Медведский М.А.¹, Симбирцев А.С.²

ФГУ СПб НИИ ЛОР, Санкт-Петербург, Россия

¹ СПб ГУЗ «Городская больница № 26»,

Санкт-Петербург, Россия

² ГНЦ НИИ ОЧБ ФМБА РФ, Санкт-Петербург, Россия

Ткани оперированного уха после тимпаноластики в процессе заживления претерпевают несколько стадий, первой из которых является воспаление. Важнейшими цитокинами в воспалительном очаге любой локализации являются IL-1 β и IL-8, обеспечивающие местные антибактериальные реакции, клиренс очага воспаления и переход к последующей репарации. Однако индуцированная IL-1 β и IL-8 активация нейтрофилов и макрофагов

приводит к существенному повреждению тканей в очаге воспаления. Оценка предоперационных уровней этих цитокинов могла бы дать важную информацию о прогнозе приживления неотимпанального лоскута после тимпаноластики. У всех больных в послеоперационном периоде отмечаются признаки альтерации пластического лоскута. Выделяют три степени приживления лоскута. При 1 степени лоскут розовый, с легкой цианотичностью или бледностью, отечность его незначительна, отделяемого практически нет, васкуляризация его равномерная. При 2 степени отмечаются бледность лоскута, значительное его утолщение или выраженная цианотичность, определяются очаги поверхностного некроза, васкуляризация лоскута, как правило, краевая или отсутствует. При 3 степени заметна выраженная белесоватость и утолщение лоскута, поверхность его иногда имеет ворсинчатый вид (диффузный некроз), васкуляризация лоскута только краевая, длительная.

Цель и задачи: оценить местные концентрации цитокинов IL-1 β и IL-8 в смывах из полости среднего уха в дооперационном периоде и их прогностическое значение для приживления неотимпанального лоскута.

Материалы и методы. Проводилась оценка уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-8 в полости среднего уха в дооперационном периоде у пациентов, страдающих различными формами хронического гнойного среднего отита (ХГСО). В исследовании приняли участие 57 пациентов. Материал для исследования получали путем смывов из полости среднего уха. Забор материала производили в период ремиссии хронического процесса со слизистой медиальной стенки барабанной полости. Уровни цитокинов IL-1 β и IL-8 определяли методом твердофазного ИФА с использованием моноклональных антител (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург) в соответствии с рекомендациями изготовителя.

Результаты. Уровни цитокинов IL-1 β и IL-8 в полости среднего уха в дооперационном периоде варьировали от нуля до высоких уровней и составили в группе пациен-

тов, страдающих мезотимпанитом, от 0 до 929 пкг/мл для IL-1 β , и от 0 до 3505 пкг/мл для IL-8. В группе пациентов, страдающих эптитимпанитом, эти уровни составили соответственно от 0 до 2035 пкг/мл и от 0 до 3473 пкг/мл, а в группе пациентов, ранее перенесших санирующую операцию без тимпаноластики, — от 0 до 3790 пкг/мл и от 0 до 2068 пкг/мл соответственно. Большая дисперсия показателей уровней IL-1 β и IL-8 может свидетельствовать об индивидуальных особенностях продукции цитокинов и ее регуляции. Несмотря на различный уровень цитокинов у разных пациентов обнаружена положительная корреляция между уровнями IL-1 β и IL-8, что может свидетельствовать об общих закономерностях развития воспалительных реакций в полости среднего уха. Полученные результаты показали, что местные концентрации провоспалительных цитокинов модулируют функции разных клеточных типов и лежат в основе альтерации лоскута. У пациентов с нулевыми уровнями IL-1 β и IL-8 степень альтерации лоскута была достоверно ниже, а степень приживления достоверно выше, чем у пациентов с определяемыми уровнями как обоих цитокинов, так и любого из них. В ходе работы была установлена прямая взаимосвязь между местными уровнями IL-1 β и IL-8 и формой ХГСО. Концентрации цитокинов в полости среднего уха нарастали при переходе от мезотимпанита к эптитимпаниту и к состоянию после предшествующей санирующей операции. Содержание обоих провоспалительных цитокинов в группе больных с мезотимпанитом кардинально отличается в сторону понижения от содержания IL-1 β и IL-8 у больных эптитимпанитом и больных после предшествующей санирующей операции, между которыми в свою очередь достоверных различий не установлено.

Заключение. Определение уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-8 в полости среднего уха в дооперационном периоде, позволяет получить более достоверный прогноз приживляемости неотимпанального лоскута в послеоперационном периоде.