

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ

Кологривова Е.Н., Дерюгина М.С.,
Романова С.О., Муравьёва В.С.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

Резюме. Проведено клинико-иммунологическое обследование 103 больных послеоперационными вентральными грыжами, которое включало определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, содержание сывороточных интерлейкина-4 (IL-4) и интерферона- γ (IFN γ), выявление клинических проявлений иммунной недостаточности. У больных послеоперационными вентральными грыжами имеются разнонаправленные изменения показателей клеточного звена иммунитета, обусловленные отсутствием или наличием и степенью выраженности сопутствующего ожирения. Выявлен низкий уровень цитокинопродукции у всех обследуемых больных, дисбаланс Т-хелперов 1 (Th1) и Т-хелперов 2 (Th2). Проведен анализ выявленных нарушений и сопоставление их с данными клинического обследования. Полученные результаты рекомендуется учитывать при подготовке больных послеоперационными вентральными грыжами к герниопластике и на этапе их послеоперационного ведения.

Ключевые слова: послеоперационные вентральные грыжи, иммунитет, IL-4, IFN γ .

Kologrivova E.N., Deryugina M.S., Romanova S.O., Muravjova V.S.

PECULIARITIES OF THE IMMUNE STATUS AND CLINICAL FEATURES OF IMMUNODEFICIENCY IN PATIENTS WITH VENTRAL HERNIA

Abstract. Clinical and immunological investigation of 103 patients with postoperative ventral hernia including the detection of lymphocytes subpopulations, the levels of IL-4, IFN γ and clinical manifestation of immune deficiency was carried out. The patients with postoperative ventral hernia had various changes of cells immunity connected with obesity. The low level of cytokines in all patients and disbalans of Th1- and Th2-cells have been revealed. The analyses of revealed abnormalities in comparison the results of clinical investigations were carried out. The results of this work are recommended to take into account during preoperative and postoperative periods. (*Med. Immunol.*, 2005, vol.7, № 5-6, pp 563-568)

Введение

По сводной статистике отечественных и зарубежных хирургов послеоперационные вентральные грыжи (ПВГ) составляют 5-8% [1, 3, 5], а по данным некоторых авторов 11% от всех осложнений после

лапаротомий [4]. Среди больных с ПВГ большинство (50-60%) составляют пациенты в возрасте от 31 до 50 лет [2, 9, 16]. Это свидетельствует о большом социальном значении проблемы лечения лиц с данной патологией. Частая инвалидизация и ограничение работоспособности больных даёт возможность рассматривать проблему предупреждения грыжеобразования и лечения больных с ПВГ как одну из важнейших задач теоретической и практической медицины. Несмотря на большое разнообразие способов грыжесечения и различных модификаций, неуклонно возрастает количество больных

Адрес для переписки:

Романовой Светлане Олеговне.
634057, г.Томск, ул. Говорова д.30, кв.30.
Тел.: 53-05-61 (раб.), 725541 (дом.),
8-903-950-08-16 (моб.)
E-mail: sv-romanova@yandex.ru

с данной патологией, а вопрос о причинах развития и рецидивирования ПВГ остаётся спорным. Пристальное внимание к этой проблеме обусловлено, в первую очередь, стабильностью высокого процента возврата заболевания после оперативного вмешательства, тенденцией к росту ранних послеоперационных осложнений [5]. Так, частота раневой инфекции составляет 4-15% после плановых грыжесечений и достигает 35,6% после экстренных [14, 15]. Несмотря на то, что ведущими факторами грыжеобразования являются местные послеоперационные осложнения, такие как нагноение раны, лигатурные свищи, серомы [3, 11], практически у половины больных (44,89%) ПВГ возникают после первичного заживления ран [5]. Это позволяет считать, что генез грыжеобразования имеет полифакторный характер.

В последние годы накапливается всё больше сведений о ключевой роли иммунной системы в развитии различных заболеваний [12]. В основе развития многих патологических состояний, в том числе и послеоперационных осложнений, лежат нарушения в организме иммунорегуляторных процессов, осуществляемых с помощью Т-хелперов 1-го типа (Th1) и Т-хелперов 2-го типа (Th2). Эти клетки посредством наработки цитокинов определяют форму специфического иммунного ответа – преимущественно по клеточному (Th1) или гуморальному (Th2) пути [13]. Одним из основных цитокинов Th1-лимфоцитов является интерферон- γ (IFN γ), обладающий выраженным провоспалительным действием. Его антагонистами являются интерлейкин-4 (IL-4) и другие цитокины с противовоспалительным действием, синтезируемые Th2-клетками. Данные о направленности иммунного ответа, состоянии цитокинопродукции герниологических больных в доступных литературных и электронных источниках информации нами не обнаружены.

Цель настоящей работы заключалась в изучении особенностей иммунного ответа больных послеоперационными вентральными грыжами и сопоставлении иммунологических показателей с клиническими данными.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 103 пациента с диагнозом неущемлённая послеоперационная вентральная грыжа. Наличие грыжевого образования устанавливалось на основании общепринятых критериев патологии.

Из общего числа грыженосителей мужчин было 31 (30,1%), женщин – 72 (69,9%). Возраст пациентов составил от 33 до 65 лет. 32 больных (31,07%) имели рецидивные и рецидивирующие грыжи. У 68 (66,01%) больных грыжа сформировалась после экстренной лапаротомии, у 35 (33,99%) – после

плановой. Это ещё раз показывает, что грыжа может осложнить любое хирургическое вмешательство. Однако при экстренных лапаротомиях имеется целый ряд неизбежных обстоятельств, предрасполагающих к образованию дефектов по ходу рубца [3,6].

При изучении характера заживления операционных ран выяснилось, что у 49 человек (47,57%) грыжи сформировались после первичного заживления ран, у 25 (24,27%) – при вторичном заживлении на всём протяжении раны и у 29 (26,16%) – при смешанном заживлении раны.

У 14 (13,59%) больных после предшествующих операций наблюдались такие местные осложнения, как длительно функционирующие лигатурные свищи, абсцессы, глубокое нагноение раны, серомы. Спаечный процесс брюшной полости имел место у 98 (95,14%) грыженосителей.

Наиболее часто встречаемой сопутствующей патологией у наших пациентов являлось ожирение. 77 (74,76%) больных имели избыточную массу тела. В зависимости от индекса массы тела (масса тела в килограммах, делённая на рост человека в метрах, возведённый в квадрат (кг/м²)) больные были разделены следующим образом: 1-ая группа включала 26 (25,24 %) человек с нормальной массой тела (индекс массы тела 18,5 – 24,9 кг/м²), 2-ая группа - 23 (22,33%) грыженосителя с I степенью ожирения (индекс массы тела 25 – 29,9 кг/м²), 3-я группа - 26 (25,24%) больных со II степенью ожирения (индекс массы тела 30 – 39,9 кг/м²), 4-ая группа - 28 (27,18 %) с III степенью ожирения (индекс массы тела >40 кг/м²). Среди тучных пациентов мужчин было 17 (16,51%), женщин - 60 (58,25 %). С увеличением возраста отмечено увеличение процента тучных грыженосителей. Так в возрасте 50 – 65 лет число больных с ожирением составило 70 (67,96 %), среди которых преобладали женщины – 45 (64,29%).

Контрольную группу составили 30 соматически здоровых доноров. Здоровые доноры обследованы в течение по крайней мере 1 месяца, свободного от инфекций, проявлений аллергии, проведения прививок и применения иммуномодуляторов. По половозрастному составу контрольная группа была сопоставима с основной выборкой.

Всем пациентам проводилось иммунологическое обследование 1-го и 2-го уровней по унифицированным методикам, утверждённым Российским методическим центром по лабораторному делу.

Определение субпопуляционного состава лимфоцитов осуществляли с использованием моноклональных антител методом непрямой иммунофлюоресценции. Для идентификации субпопуляций лимфоцитов использовали набор моноклональных антител (ООО «Сорбент», Москва, Россия): CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-цитотоксические), CD16 (NK-клетки), CD72 (В-лимфоциты).

У 28 больных в возрасте от 35 до 55 лет определяли уровень содержания в сыворотке крови ключевых цитокинов Th1 (IFN γ) и Th2 (IL-4).

Забор крови осуществляли из локтевой вены утром, натощак. Для определения уровня сывороточных цитокинов пробы крови, взятые у доноров и у больных ПВГ, центрифугировали при 1500 об/мин в течении 10 минут. Отобранную сыворотку лимфоцитов хранили при температуре -70°C в пробирках типа «Эппендорф» не более 6 месяцев. Уровень содержания IL-4, IFN γ определяли при помощи наборов «ИЛ-4 – ИФА–БЕСТ», «гамма–Интерферон–ИФА–БЕСТ» производства закрытого акционерного общества «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия) с использованием твёрдофазного иммуоферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента по протоколу, прилагаемому фирмой-производителем.

Статистический анализ проводили с использованием программы «Statistica 6,0». Данные представлены в виде $M \pm s$ (среднее \pm стандартное отклонение). Статистическую значимость оценивали с помощью t-критерия Стьюдента при соблюдении закона о нормальном распределении признаков, при несоблюдении закона нормального распределения признаков использовали U-критерий Манна–Уитни. Проверка на нормальность осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Достоверными считались результаты, уровень значимости которых не превышал 0,05.

Результаты

Данные по исследованию клеточного иммунитета приведены в табл. 1. У больных послеоперационными вентральными грыжами с нормальной массой тела имеются достоверные отличия по содержанию CD3 $^{+}$, CD4 $^{+}$, CD8 $^{+}$, CD16 $^{+}$ -клеток в сравнении с контрольной группой. У грыженосителей с сопутствующим ожирением нарушения со стороны кле-

точного иммунитета заключаются в достоверно более низком содержании CD3 $^{+}$, CD16 $^{+}$ -лимфоцитов, нарушении соотношения CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ -клеток по сравнению с контрольной группой и больными без ожирения. При этом у пациентов со II-ой и III-ей степенями ожирения имеет место дисбаланс между регуляторными популяциями лимфоцитов с незначительным повышением CD8 $^{+}$ -клеток. У грыженосителей с нормальной массой тела наблюдается более низкое содержание CD8 $^{+}$ -лимфоцитов и повышенное содержание CD4 $^{+}$ -лимфоцитов по сравнению с контрольной группой.

У больных с избыточной массой тела выявлено достоверно более низкое содержание CD72 $^{+}$ -лимфоцитов по сравнению с пациентами без ожирения. Следует отметить, что количество CD72 $^{+}$ -лимфоцитов в группе без ожирения, CD4 $^{+}$ -лимфоцитов и CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ в группах со II и III степенями ожирения достоверно не отличаются от показателей здоровых людей.

Результаты исследования продукции IFN γ и IL-4 приведены в табл. 2. При определении спонтанной цитокинопродукции IFN γ в сыворотке здоровых людей определялся в 90% случаев. Его содержание составило $29,0 \pm 5,6$ пкг/мл).

Во всех группах больных с послеоперационными вентральными грыжами выявлено достоверное отличие по содержанию сывороточного IFN γ по сравнению с контрольной группой. У больных без ожирения уровень этого цитокина в сыворотке крови незначительно повышен. Достоверно более высокое содержание IFN γ по сравнению с контролем и 1-ой группой выявлено у пациентов с I-ой степенью ожирения. Достоверно низкие показатели по отношению к контролю отмечены в 3-ей и 4-ой группах.

IL-4 определялся в 100% случаев в контрольной группе и его содержание составило $423 \pm 72,3$ пкг/мл. IL-4 определялся у пациентов, не страдающих избыточной массой тела, в 50% случаев. Причём его содержание было достоверно ниже, чем у здоровых

Табл. 1. СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА БОЛЬНЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ, $M \pm m$

Субпопуляции лимфоцитов	1 группа (n=26)	2 группа (n=23)	3 группа (n=26)	4 группа (n=28)	Здоровые
CD3 $^{+}$, %	63,769 \pm 1,285**	53,044 \pm 2,305* **	58,920 \pm 1,067 **	61,793 \pm 0,883 **	66,467 \pm 0,637
CD4 $^{+}$, %	42,385 \pm 1,002**	34,261 \pm 1,457* **	37,120 \pm 1,168 *	35,103 \pm 0,938 *	39,233 \pm 0,714
CD8 $^{+}$, %	20,077 \pm 1,071**	18,261 \pm 1,054**	20,720 \pm 0,797**	24,034 \pm 0,940*	25,967 \pm 0,316
CD72 $^{+}$, %	7,231 \pm 0,657	5,826 \pm 0,888 **	5,200 \pm 0,630 **	3,466 \pm 0,255* **	7,067 \pm 0,249
CD16 $^{+}$, %	5,115 \pm 0,567**	3,217 \pm 0,522**	3,480 \pm 0,572* **	2,207 \pm 0,144* **	13,000 \pm 0,608
CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$	2,292 \pm 0,157**	1,986 \pm 0,131**	1,901 \pm 0,135*	1,573 \pm 0,110* **	1,521 \pm 0,038

* – уровень значимости отличий от группы пациентов без ожирения;

** – уровень значимости отличий от группы здоровых доноров;

n – объем выборки

Табл. 2. СОДЕРЖАНИЕ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КЛЮЧЕВЫХ ЦИТОКИНОВ TH1 (IFN γ) И TH2 (IL-4) У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ

Группы	Содержание цитокинов в сыворотке крови (пкг/мл)	
	IFN γ	IL-4
Контроль (n=12)	29,0 \pm 5,6	423,0 \pm 72,53
1-ая группа (n=7)	46,85 \pm 2,06*	11,71 \pm 2,35*
2-ая группа (n=7)	123,76 \pm 28,72 * **	0 * **
3-я группа (n=7)	13,24 \pm 2,84 * **	0 * **
4-ая группа (n=7)	27,46 \pm 20,52*	0 * **

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ** - $p < 0,05$ в сравнении с 1-ой группой; n – объём выборки.

людей. У всех грыженосителей с ожирением IL-4 не определялся.

Клинические проявления иммунной недостаточности у наших пациентов заключались в наличии инфекционного и гастроэнтеропатического синдромов (рис. 1). Доля бактериальных инфекционных заболеваний во всех группах преобладала над заболеваниями вирусной и грибковой этиологии. В структуре клинических проявлений у пациентов со II и III степенями ожирения отмечены частые респираторные вирусные инфекции, осложняющиеся бактериальными: хронические бронхиты, тонзиллиты, флегмонозные ангины, дисбиозы слизистых преимущественно желудочно-кишечного тракта. Частота инфекционного синдрома во всех группах была выше частоты патологических проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Обсуждение

У больных ПВГ имеются разнонаправленные изменения показателей клеточного звена иммунитета, обусловленные отсутствием или наличием и степенью выраженности сопутствующего ожирения. Вы-

явленные нарушения со стороны клеточного иммунитета клинически проявляются рецидивирующими инфекционными заболеваниями. Повышенная чувствительность к бактериальным возбудителям обусловлена, как низким содержанием CD16⁺-клеток, относящихся к системе неспецифической резистентности, так и нарушением функциональной активности нейтрофилов, изменениями со стороны гуморального звена иммунитета [6]. Эти же факторы являются фоном для развития местных послеоперационных осложнений и вторичного заживления раны. При этом образующийся истончённый рубец не обладает эластичностью и поэтому не выдерживает повышения внутрибрюшного давления, что может способствовать грыжеобразованию [3, 5]. Наличие гастроэнтеропатического синдрома, который, главным образом, характеризуется задержкой стула, обусловлено спаечным процессом брюшной полости, рубцовыми изменениями и нарушением перистальтики кишечника. Из 103 наблюдаемых пациентов клинические проявления иммунной недостаточности выявлены у 90 человек (87%).

Результаты исследования цитокинопродукции герниологических больных отражают повышенную

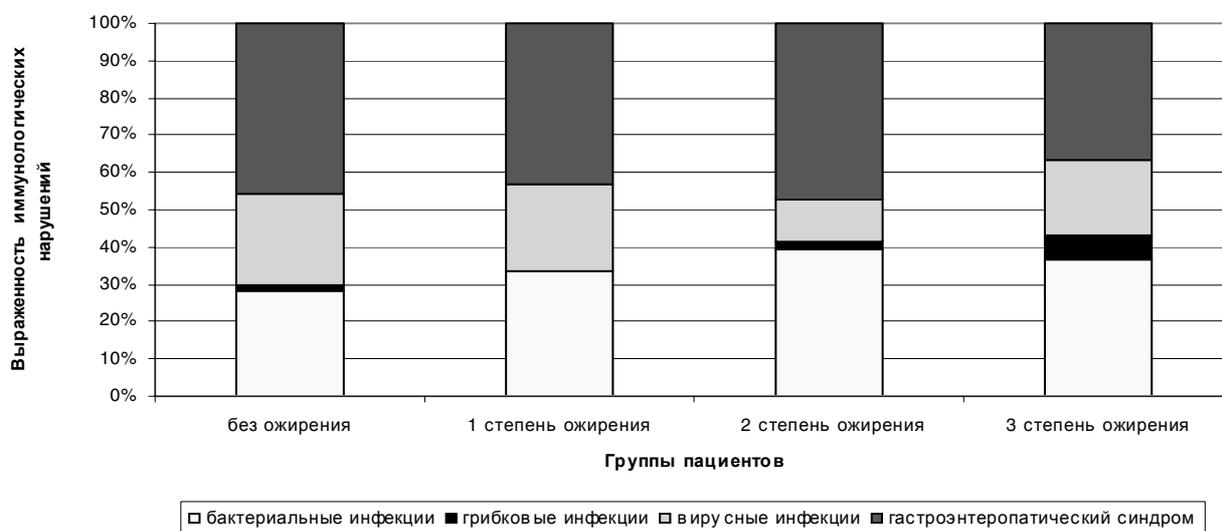


Рис. 1. Проявления иммунной недостаточности у больных послеоперационными вентральными грыжами.

функциональную активность Th1 на фоне угнетения активности Th2 у пациентов без ожирения и с I степенью ожирения. Цитокиновый профиль пациентов указанных групп максимально приближен к показателям контрольной группы, тем не менее, их показатели существенно отличаются от контроля. Достоверно более высокое содержание IFN γ по сравнению с контролем и 1-ой группой у пациентов с I-ой степенью ожирения свидетельствует о функциональном напряжении Th1, которые осуществляют контроль за клеточными иммунными реакциями, ответственными за защиту от внутриклеточных патогенов. У пациентов с III и IV степенью ожирения по результатам нашего исследования угнетены оба пути специфического иммунного ответа. Низкий уровень цитокинопродукции может быть отражением того, что клетки (CD4 $^{+}$ -, CD8 $^{+}$ -, CD16 $^{+}$ -лимфоциты), продуцирующие сывороточные IFN γ и IL-4, находятся в состоянии иммунодепрессии. В данном случае иммунодепрессивное действие могут оказывать продукты интоксикации, накапливаемые в организме вследствие спаечной непроходимости кишечника, метаболиты патогенной и активированной условно-патогенной флоры, поддерживающие хроническое воспаление в области послеоперационного рубца, а также липополиптеины низкой плотности, содержание которых у больных с ожирением значительно повышено [5, 7, 8].

Низкий уровень противовоспалительных цитокинов, а в частности, IL-4 в крови и снижение его уровня ниже предельно допустимых значений может являться показателем недостаточного гуморального иммунного ответа на фоне хирургического вмешательства, а также маркером нарушения репаративных процессов у пациентов, формирующим фон для образования грыж после «чистых» операций [5, 10]. Нарушения продукции IL-4 свидетельствуют о затяжном течении (хронизации) воспалительного процесса, что в наших исследованиях отражается наличием длительно функционирующих лигатурных свищей, абсцессов в области послеоперационного рубца. Более чем у половины герниологических пациентов имеются очаги «дремлющей» инфекции, которые обнаруживаются только во время операции [5, 9]. По мнению некоторых авторов, снижение IL-4 в сыворотке крови у хирургических больных указывает на склонность к спайкообразованию [10].

Таким образом, у всех больных послеоперационными вентральными грыжами имеет место нарушение баланса взаимодействия между Th1- и Th2-лимфоцитами, который может усугубиться при проведении хирургического лечения. Наличие дисбаланса между Th1 и Th2, опосредованного нарушением спонтанной цитокинопродукции, является отражением иммунной недостаточности, которая обуслав-

ливает развитие местных и системных осложнений после хирургического вмешательства. Дальнейшее более глубокое изучение состояния иммунной системы у герниологических больных является, несомненно, важным с целью уточнения патогенетических механизмов формирования и рецидивирования грыжевой болезни, обоснования назначения иммунотропных препаратов для профилактики местных и общих послеоперационных осложнений, ускорения репаративных процессов.

Список литературы

1. Альджафари М. Причины образования послеоперационных вентральных грыж, предоперационная подготовка и хирургическое лечение: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Москва, 1995. - 17 с.
2. Амренов М.Т. Профилактика и лечение послеоперационных вентральных грыж (Экспериментально - клиническое исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Барнаул, 1990. - 22 с.
3. Бородин И.Ф., Скобей Е.В., Акулик В.П. Хирургия послеоперационных грыж живота. - Минск, 1986. - 160с.
4. Галимов О.В., Мусин Р.З. Применение стимулятора ренерации в хирургическом лечении послеоперационных вентральных грыж // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2001. - №4. - С.84-86.
5. Дерюгина М.С. Реконструктивно-пластическая хирургия сложных вентральных грыж и диастазов прямых мышц живота. - Томск, 1999. - 365 с.
6. Дерюгина М.С., Оспельникова Т.П., Романова С.О. Состояние системного иммунитета больных со сложными вентральными грыжами передней брюшной стенки // Intern. Journal on Immunorehabil. - 2003. - Том 5. - №2. - С. 270.
7. Карпов Р.С., Канская Н.В., Осипов С.Г. Роль иммунной системы в развитии гиперлиппротеинемий. - Томск: Изд-во Том. унив-та, 1990. - 168 с.
8. Кравец Е.Б., Князев Ю.А. Гормонально-метаболические аспекты и иммунный статус при ожирении у детей. - Томск : Изд-во Том. унив-та, 1989. - 98с.
9. Майстренко Н.А., Ткаченко А.Н. Негативные последствия хирургического лечения послеоперационных вентральных грыж. Возможности прогноза и пути профилактики // Вестник хирургии. - 1998. - №4. - С.130-136.
10. Минаев С.В. Значение цитокинов в патогенезе острой хирургической патологии брюшной полости // Цитокины и воспаление. - 2004. - №2. - С.41-46.
11. Рудин Э.П., Богданов А.В., Шевченко П.В. Лечение послеоперационных вентральных грыж // Вестн. хир. - 1990. - № 12. - С.76-78.
12. Савченко А.А. Нарушение метаболического статуса лимфоцитов и иммуноэндокринного взаимодействия в патогенезе вторичных иммунодефи-

цитов и гиперреактивного состояния. - Томск, 1996. - 34 с.

13. Фрейдлин И.С., Назаров П.Г. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков // Вестник Российской Академии медицинских наук. - 1999. - №5. - С.28-32.

14. Шевченко Ю.А., Ветшев П.С., Савенкова Н.Н. Перитонит: качество жизни пациентов после хирур-

гического вмешательства // Хирургия. - №12. - 2004. - С.56-60.

15. Steinau G., Fischer H., Knezevic P. Lokale postoperative Komplikationen nach Leistenbruchoperation // Chir. Prax. - 1988. - Vol.26. - № 1. - P. 49-53.

16. Shaikh N.A., Shaikh N.M. Comparative study of repair of incisional hernia // J. Pak. Med. Assoc. - 1994. - Vol.44. - №2. - P. 38-39.

поступила в редакцию 29.05.2005

принята к печати 15.09.2005