

СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА РАСПРОСТРАНЕННОГО ГНОЙНОГО ПЕРИТОНИТА

А.А. Савченко¹, А.Г. Борисов¹, Д.Э. Здзитовецкий², И.В. Кудрявцев^{3,4}

¹ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, Россия

²ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, Россия

³ФГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГАОУ ВПО Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Россия

Резюме. Целью исследования явилось изучение состояния клеточного и гуморального иммунитета у больных с распространенным гнойным перитонитом (РГП) в зависимости от исхода заболевания. Обследовано 50 больных РГП внебольничного и госпитального происхождения. Исследование фенотипа лимфоцитов крови проводили методом проточной цитометрии. Концентрацию иммуноглобулинов и цитокинов определяли иммуноферментным методом. Установлено, что состояние иммунной системы при РГП характеризуется лейкоцитозом, относительной лимфопенией, увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, а также снижением содержания цитотоксических и активированных Т-лимфоцитов. Состояние клеточного звена иммунной системы при неблагоприятном исходе РГП характеризуется снижением уровней $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов и НКТ-клеток при повышении количества В1-лимфоцитов. Состояние иммунной системы при благоприятном исходе РГП характеризуется снижением количества НК-клеток в периферической крови и повышением содержания Th2-лимфоцитов. Увеличение количества Th2-клеток определяет усиление стимулирующего влияния Т-клеточного звена на гуморальный иммунитет, что проявляется в увеличении концентраций IL-4 и IgA, что и является важным фактором в иммунопатогенезе РГП, определяющим его благоприятный исход.

Ключевые слова: иммунная система, перитонит, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, цитокины, иммуноферментный метод.

THE CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY STATE DEPENDING ON THE OUTCOME OF A WIDESPREAD PURULENT PERITONITIS

Savchenko A.A.^a, Borisov A.G.^a, Zdzitoveckij D.E.^b, Kudryavtsev I.V.^{c,d}

^aScientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

^bKrasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

^cScientific Research Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^dFar Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. The aim of the study was to examine the state of cellular and humoral immunity in patients with widespread purulent peritonitis (WPP) in depending on the disease outcome. The study involved 50 patients with community-acquired

Адрес для переписки:

Кудрявцев Игорь Владимирович
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12,
ФГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН.
Тел./факс: 8 912-94-89 (служебн.); +7 (921) 633-80-21 (моб.).
E-mail: igprek1981@yandex.ru

Contacts:

Igor V. Kudryavtsev
197376, Russian Federation, St. Petersburg, Acad. Pavlova str., 12,
Scientific Research Institute of Experimental Medicine.
Phone/fax: 8 912-94-89 (office); +7 (921) 633-80-21 (mobile).
E-mail: igprek1981@yandex.ru

Библиографическое описание:

Савченко А.А., Борисов А.Г., Здзитовецкий Д.Э., Кудрявцев И.В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от исхода распространенного гнойного перитонита // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 1. С. 63–70. doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-63-70

Citation:

Savchenko A.A., Borisov A.G., Zdzitoveckij D.E., Kudryavtsev I.V. The cellular and humoral immunity state depending on the outcome of a widespread purulent peritonitis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 63–70. doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-63-70

and hospital origin WPP. The testing of blood lymphocyte phenotype was performed by flow cytometry. The concentration of immunoglobulins and cytokines were measured by ELISA. It was established that the immune system state by WPP is characterized by leukocytosis, relative lymphopenia, increasing concentrations of pro-inflammatory cytokines, as well as decrease of the cytotoxic and activated T-lymphocytes content. The state of the cellular immunity in case of unfavorable outcome of the WPP is characterized by decreased of the $\gamma\delta$ T-lymphocytes and NKT-cells levels with increasing amounts of the B1-cells. The immune system state in case of a favorable outcome of the WPP is characterized by a decrease in the number of NK-cells in peripheral blood and increased levels of Th2-lymphocytes. Increasing of the Th2-cells number determines the increase in stimulating effects of T-cell on the humoral immunity, that is manifested in increasing concentrations of IL-4 and IgA, which is an important factor in the immunopathogenesis of the WPP determining its favorable outcome.

Key words: immune system, peritonitis, T-lymphocyte, B-lymphocyte, cytokines.

Введение

Несмотря на достижения в медицине, летальность при распространенном гнойном перитоните (РГП), являющаяся главным критерием оценки эффективности применяемых способов лечения, удерживается на уровне 20–30%, достигая наиболее высоких цифр (50% и более) при третичном перитоните и перитоните, сопровождающемся развитием полиорганной недостаточности (ПОН) и септического шока [6, 29]. В связи с этим, появляется необходимость подробного исследования механизмов иммуновоспалительной реакции при перитоните.

Показано, что перитонит протекает на фоне иммунодефицита, а в терминальной стадии (полиорганной недостаточности) иммунная недостаточность наиболее выражена [1, 4, 13, 15]. Иммунологические механизмы определяют характер течения восстановительного периода и исход заболевания [5, 25]. Можно предположить, что исходные (дооперационные) нарушения в иммунной системе могут иметь решающее значение для возникновения различных осложнений заболевания, отрицательно влияющих на благоприятный исход РГП.

Таким образом, целью исследования явилось изучение состояния клеточного и гуморального иммунитета у больных РГП в зависимости от исхода заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 50 больных РГП (22 мужчины и 28 женщин) внебольничного и госпитального происхождения, проходивших лечение в отделении гнойной хирургии и отделении реанимации и интенсивной терапии МУЗ ГБСМП имени Н.С. Карповича г. Красноярск. Средний возраст больных составил $54,2 \pm 19,2$ года. Из исследования были исключены больные, у которых РГП был осложнением панкреонекроза, неоперабельных онкологических заболеваний органов брюшной области и не-

перабельного нарушения мезентериального кровообращения. Исходную степень тяжести больных определяли по шкале SAPSII [17]. Тяжесть РГП исходно определяли по Мангеймскому индексу перитонита (МИП) и индексу брюшной полости (ИБП) [3, 19]. Наличие и степень выраженности ПОН исходно и в динамике определяли по шкале SOFA [28]. При оценке тяжести синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) мы придерживались критериев ACCP/SCCM [10]. В качестве контроля обследовано 135 здоровых людей аналогичного возрастного диапазона.

Исследование фенотипа лимфоцитов крови проводили методом проточной цитометрии, применяя метод прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, США), меченных FITC (fluorescein isothiocyanate), PE или RD1 (phycoerythrin), ECD (phycoerythrin-Texas Red-X), PC5 (phycoerythrin-cyanin 5) и PC7 (phycoerythrin-cyanin 7) в следующих панелях: CD45-FITC/CD4-RD1/CD8-ECD/CD3-PC5, CD45-FITC/CD56-RD1/CD19-ECD/CD3-PC5, CD3-FITC/HLA-DR-PE/CD25-PC5/CD45-PC7, CD4-FITC/CD294-PE/TCR $\gamma\delta$ -PC5/CD45-PC7 и CD19-FITC/CD5-PE/CD45-FITC. Пробоподготовку осуществляли по стандартной методике [21]. Лизис эритроцитов проводили по безотмывочной технологии с использованием реагента VersLyse (Beckman Coulter, США). Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, США) [7, 20]. В каждой пробе анализировали не менее 50 000 лимфоцитов.

Концентрацию иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (StatFax 303+ ELISA, Awareness Technology Inc., США) с помощью коммерческих тест-наборов (Вектор-Бест, Россия). Состояние гуморального иммунитета характеризовали также уровнем относительного синтеза IgA (IgA/CD72⁺), IgM (IgM/CD72⁺) и IgG (IgG/CD72⁺) [2].

Определение уровней содержания интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), интерферона- γ (IFN γ) и фактора некроза опухоли- α (TNF α) осуществляли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C_{25} и C_{75}). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Для исследования силы взаимосвязей показателей вычислялся коэффициент ранговой корреляции по Спирмену. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

Результаты

Клинические проявления ССВР перед первичной операцией по поводу РГП отмечались у 47 (94,0 \pm 3,4%) больных. Преобладали тяжелые проявлениями ССВР (тяжелый сепсис и септический шок) — 34 (68,0 \pm 6,6%). Тяжесть состояния по шкале SAPS II составила 29 (16–37) баллов. Выраженность ПОН по шкале SOFA составила 2 (1–4) балла.

Интраоперационная оценка тяжести РГП дала следующие результаты: МИП в среднем составил 28 (25–33), ИБП в среднем 14 (13–14). С учетом интраоперационной оценки тяжести РГП у 29 (58,0 \pm 7,0%) больных применен «полностью открытый» метод хирургического лечения РГП с этапными ревизиями и санациями брюшной полости в программном режиме с интервалом 36–48 ч.

При исследовании состояния Т-клеточного иммунитета у больных РГП в зависимости от исхода заболевания обнаружено, что только при благоприятном исходе РГП в 2,5 раза относительно контрольных значений повышается процентное количество CD4⁺CD294⁺ клеток (табл. 1). Независимо от исхода заболевания у больных РГП увеличивается содержание лейкоцитов, понижается процентное количество

ТАБЛИЦА 1. ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ Т-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА РГП (МЕ, C_{25} – C_{75})

Показатели	Контроль n = 78		Благоприятный n = 33		Неблагоприятный n = 17	
	Me	C_{25} – C_{75}	Me	C_{25} – C_{75}	Me	C_{25} – C_{75}
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,75	4,75–7,50	14,75	12,50–16,25	14,50	9,75–18,50
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	
Лимфоциты, %	36,0	29,0–45,0	13,0	9,0–19,0	14,0	11,0–18,0
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,11	1,52–2,75	1,76	1,36–2,61	1,60	1,43–2,30
CD3 ⁺ , %	66,9	60,0–72,0	66,4	62,9–71,7	60,0	55,5–70,5
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,34	0,96–1,83	1,08	0,91–1,63	0,99	0,60–1,43
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	42,0	34,0–48,0	40,3	30,6–46,0	38,7	31,4–45,2
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,80	0,53–1,19	0,69	0,53–0,99	0,61	0,35–1,02
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	27,0	21,0–33,0	22,8	18,9–27,0	20,2	11,7–26,3
			$p_1 = 0,044$		$p_1 = 0,045$	
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,56	0,36–0,82	0,37	0,27–0,60	0,30	0,20–0,56
			$p_1 = 0,021$		$p_1 = 0,047$	
CD4 ⁺ CD294 ⁺ , %	12,6	11,9–15,0	31,5	25,2–36,5	23,1	7,1–27,3
			$p_1 = 0,029$			
CD4 ⁺ CD294 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,49	0,17–0,59	0,49	0,35–0,64	0,28	0,17–0,36
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,50	1,11–1,93	1,55	1,30–2,23	1,78	1,52–2,53

Примечание: p_1 — статистически достоверные различия с показателями контрольной группы.

общих лимфоцитов в периферической крови, а также относительное и абсолютное содержание $CD3^+CD8^+$ клеток. При оценке содержания $TCR\alpha\gamma\delta^+$ лимфоцитов обнаружено, что только у больных с неблагоприятным исходом РГП в периферической крови относительно контрольных значений и показателей больных с благоприятным исходом заболевания снижается процентное и абсолютное количество $TCR\alpha\gamma\delta^+$ клеток (табл. 2). В то же время, независимо от исхода заболевания при РГП значительно понижается процентное и абсолютное количество $CD3^+HLA-DR^+$ клеток.

При исследовании содержания В-, НК- и NKT-клеток обнаружено, что только у больных с неблагоприятным исходом РГП в периферической крови в 1,8 раза по сравнению с контрольным уровнем повышается относительное количество $CD19^+CD5^+$ -лимфоцитов и в 2,7 раза снижается абсолютное содержание $CD3^+CD16^+$ -клеток (табл. 3). У больных с благоприятным исходом РГП в 2,2 раза относительно контрольного уровня понижено абсолютное количество $CD16^+CD56^+$ -клеток.

Исследование концентрации основных классов иммуноглобулинов и уровней их синтеза позволило установить, что в сыворотке крови у больных РГП с благоприятным исходом как относительно контрольного диапазона, так и уровней, выявленных у больных при неблагоприятном исходе заболевания, повышается концентрация IgA (табл. 4). Также у данной категории больных в 1,9 раза относительно контрольного диапазона снижается концентрация IgM и в 2,2 раза повышается уровень относительного синтеза IgA.

Уровни концентрации исследуемых цитокинов преимущественно слабо зависят от исхода РГП (табл. 5). Так, независимо от исхода заболевания в сыворотке крови больных РГП значительно повышены уровни концентрации IL-1 β , IL-6, IFN γ и TNF α . При этом только у больных с благоприятным исходом РГП выявляется повышение содержания IL-4 относительно контрольного диапазона.

Обсуждение

Анализ иммунологических показателей у больных РГП в зависимости от исхода заболевания позволяет отметить следующее. У больных РГП на фоне повышения содержания лейкоцитов в периферической крови значительно снижается относительное количество лимфоцитов. Со стороны Т-клеточного иммунитета независимо от исхода заболевания выявляется понижение содержания цитотоксических и активированных (экспрессирующих HLA-DR-рецептор) Т-лимфоцитов. HLA-DR относится к молекулам главного комплекса гистосовместимости и экспрессируется при активации Т-лимфоцитов [8, 11]. Выявленные пониженные уровни содержания активированных Т-клеток и клеток эффекторной субпопуляции Т-лимфоцитов, по-видимому, определяются с их миграцией в очаг воспаления [13].

Только при благоприятном исходе увеличивается содержание Th2-клеток ($CD4^+CD294^+$ -лимфоциты). Подобное увеличение данной фракции Т-хелперов характеризует повышение регуляторного влияния на гуморальный иммунитет [8, 14]. Кроме того, именно Th2-

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ $\gamma\delta$ -Т-ЛИМФОЦИТОВ И $CD25^+$ - И $HLA-DR^+$ Т-КЛЕТОК В КРОВИ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА РГП (МЕ, $C_{25}-C_{75}$)

Показатели	Контроль n = 78		Благоприятный n = 33		Неблагоприятный n = 17	
	Me	$C_{25}-C_{75}$	Me	$C_{25}-C_{75}$	Me	$C_{25}-C_{75}$
$TCR\alpha\gamma\delta^+$, %	3,5	0,8–5,3	5,3	3,5–11,7	1,3	0,5–1,6
					$p_1 = 0,031$ $p_2 = 0,001$	
$TCR\alpha\gamma\delta^+$, $10^9/л$	0,08	0,02–0,09	0,09	0,06–0,21	0,02	0,01–0,03
					$p_1 = 0,008$ $p_2 < 0,001$	
$CD3^+CD25^+$, %	11,9	7,0–16,5	19,1	8,8–32,0	9,8	5,4–30,5
$CD3^+CD25^+$, $10^9/л$	0,17	0,11–0,34	0,31	0,12–0,67	0,19	0,08–0,49
$CD3^+HLA-DR^+$, %	15,0	9,8–20,0	4,2	2,5–7,6	2,9	1,9–6,9
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	
$CD3^+HLA-DR^+$, $10^9/л$	0,33	0,22–0,50	0,06	0,04–0,13	0,05	0,02–0,11
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	

Примечание: то же, что и для табл. 1.

ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ В-, НК- И НКТ-КЛЕТОК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА РГП (МЕ, С₂₅–С₇₅)

Показатели	Контроль n = 78		Благоприятный n = 33		Неблагоприятный n = 17	
	Me	С ₂₅ –С ₇₅	Me	С ₂₅ –С ₇₅	Me	С ₂₅ –С ₇₅
CD19 ⁺ , %	14,0	9,0–17,0	14,9	10,9–17,7	14,0	11,9–21,6
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,26	0,17–0,39	0,24	0,18–0,37	0,23	0,19–0,39
CD19 ⁺ CD5 ⁻ , %	10,8	7,80–13,09	11,4	9,5–15,6	19,0	12,8–20,6
CD19 ⁺ CD5 ⁻ , 10 ⁹ /л	0,20	0,08–0,28	0,18	0,17–0,22	0,20	0,16–0,26
CD19 ⁺ CD5 ⁺ , %	1,9	0,6–1,0	1,6	1,0–2,9	2,0	0,9–3,7
CD19 ⁺ CD5 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,02	0,01–0,04	0,03	0,02–0,06	0,03	0,01–0,04
CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	19,0	13,5–22,0	14,0	9,3–18,2	16,9	8,4–19,5
CD16 ⁺ CD56 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,39	0,25–0,55	0,18	0,12–0,38	0,30	0,12–0,40
CD3 ⁺ CD16 ⁺ , %	4,6	2,6–11,2	5,1	2,3–9,9	4,5	0,9–5,7
CD3 ⁺ CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,19	0,07–0,32	0,12	0,04–0,18	0,07	0,01–0,19

Примечание: то же, что и для табл. 1.

ТАБЛИЦА 4. СОДЕРЖАНИЕ ОСНОВНЫХ КЛАССОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ И УРОВНИ ИХ СИНТЕЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА РГП (МЕ, С₂₅–С₇₅)

Показатели	Контроль n = 78		Благоприятный n = 33		Неблагоприятный n = 17	
	Me	С ₂₅ –С ₇₅	Me	С ₂₅ –С ₇₅	Me	С ₂₅ –С ₇₅
IgA, г/л	2,07	1,32–3,20	4,40	3,24–4,67	2,62	1,76–2,97
IgM, г/л	1,20	0,58–1,80	0,63	0,58–0,87	1,09	0,68–1,43
IgG, г/л	11,11	8,60–15,00	15,50	8,23–18,60	15,67	11,40–21,80
IgA/CD19 ⁺ , нг/кл.	7,14	4,02–14,56	15,86	9,62–22,52	11,27	3,61–19,37
IgM/CD19 ⁺ , нг/кл.	4,68	2,45–9,17	3,06	2,65–5,65	2,82	2,61–3,99
IgG/CD19 ⁺ , нг/кл.	44,64	26,57–73,68	60,82	24,11–138,49	54,98	27,11–97,63

Примечание: p₁ — статистически достоверные различия с показателями контрольной группы; p₂ — статистически достоверные различия с показателями больных с благоприятным исходом РГП.

ТАБЛИЦА 5. СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА РГП (МЕ, С₂₅–С₇₅)

Показатели	Контроль n = 78		Благоприятный n = 33		Неблагоприятный n = 17	
	Me	С ₂₅ –С ₇₅	Me	С ₂₅ –С ₇₅	Me	С ₂₅ –С ₇₅
IL-1β, пг/мл	1,00	0,01–4,50	9,50	9,00–11,50	11,00	8,70–12,50
IL-4, пг/мл	0,01	0,01–1,05	1,75	0,05–2,70	0,02	0,01–1,90
IL-6, пг/мл	4,00	1,67–11,42	139,0	41,5–288,0	260,5	94,0–275,0
IFNγ, пг/мл	10,50	5,25–20,87	290,0	125,0–526,0	227,5	50,0–630,0
TNFα, пг/мл	2,70	0,75–30,36	19,00	10,50–116,50	46,00	8,00–212,0

Примечание: то же, что и для табл. 1.

клетки синтезируют IL-4 (концентрация также повышена при благоприятном исходе РГП), который стимулирует пролиферацию активированных В-лимфоцитов [8, 24]. В то же время при исследовании субпопуляционного состава В-лимфоцитов периферической крови обнаружено, что только у больных с неблагоприятным исходом РГП повышается процентное содержания В1-лимфоцитов. В1-лимфоциты являются минорной фракцией В-клеток крови, локализуются преимущественно в брюшной и плевральной полостях, синтезируют IgM и IgA к бактериальным антигенам [9, 12]. Особенностью В1-клеток также является их способность выполнять роль антигенпрезентирующих клеток. Однако при отсутствии изменений в субпопуляционном составе В-лимфоцитов у больных с благоприятным исходом РГП отмечается увеличение уровня синтеза и концентрации IgA при снижении уровня IgM. Подобные изменения со стороны уровней содержания иммуноглобулинов определяются участием слизистых оболочек в развитии РГП.

Особенностью состояния клеточного звена иммунитета у больных с неблагоприятным исходом РГП является снижение процентного и абсолютного количества $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов (TCR $\gamma\delta^+$ -клетки) в периферической крови. Известно, что данная популяция Т-лимфоцитов кроме цитотоксической и антигенпрезентирующей функций, также может проявлять регуляторную активность [8, 18, 27]. Кроме того, у больных данной группы в периферической крови снижается абсолютное количество НКТ-клеток. НКТ-лимфоциты относят к клеткам врожденного иммунитета. Они представляют собой минорную популяцию Т-клеток, которая благодаря своей аутореактивности и способности быстро продуцировать различные цитокины, обеспечивают связь между врожденным и адаптивным звеньями иммунитета и играет важнейшую роль в регуляции иммунного ответа при различных патологических состояниях [8, 26]. Доказано, что НКТ-клетки помимо цитотоксической функции выполняют роль основного источника цитокинов (в первую очередь, IFN γ) на начальных этапах развития иммунного ответа. В то же время особенностью

состояния клеточного звена иммунной системы у больных с благоприятным исходом РГП является снижение абсолютного уровня НК-клеток. НК-клетки — натуральные, или естественные, киллеры представляют собой гетерогенную популяцию, обладают естественной цитотоксической активностью и способны продуцировать цитокины и хемокины [16, 22]. Мы считаем, что изменение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови больных РГП определяется, прежде всего, их миграцией в очаг воспаления.

Повышение функциональной активности клеток иммунной системы при РГП подтверждается изменением концентрации исследуемых цитокинов в сыворотке крови. Уровни концентраций всех исследуемых провоспалительных цитокинов у больных РГП повышен независимо от исхода заболевания. Единственным цитокином, концентрация которого повышена только у больных с благоприятным исходом РГП, является IL-4. Увеличение уровня данного цитокина определяется повышением значимости Th2-клеток в генезе инфекционно-воспалительных процессов при благоприятном исходе РГП.

Таким образом, состояние иммунной системы при РГП характеризуется лейкоцитозом, относительной лимфопенией, а также снижением содержания цитотоксических и активированных Т-лимфоцитов. Независимо от исхода заболевания повышается концентрация провоспалительных цитокинов. Состояние клеточного звена иммунной системы при неблагоприятном исходе РГП характеризуется снижением уровней $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов и НКТ-клеток при повышении количества В1-лимфоцитов. Состояние иммунной системы при благоприятном исходе РГП характеризуется снижением количества НК-клеток в периферической крови и повышением содержания Th2-лимфоцитов. Увеличение количества Th2-клеток определяет усиление стимулирующего влияния Т-клеточного звена на гуморальный иммунитет, что проявляется в увеличении концентраций IL-4 и IgA, а также уровня относительного синтеза, что и является важным фактором в иммунопатогенезе РГП, определяющим его благоприятный исход.

Список литературы/References

1. Борисов А.Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы // Медицинская иммунология. 2013. Т. 15, № 1. С. 45–50. [Borisov A.G. Clinical characteristics of dysfunction of the immune system. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2013, vol. 15, no. 1, pp. 45–50. (In Russ.)]
2. Земсков А.М., Земсков В.М. Дополнительные методы оценки иммунного статуса // Клиническая лабораторная диагностика. 1994. № 3. С. 34–35. [Zemskov A.M., Zemskov V.M. Additional methods for assessing of the immune status. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*, 1994, no. 3, pp. 34–35. (In Russ.)]

3. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Подачин П.В., Бурневич С.З., Гиткович В.Е., Гайнулин Ш.М. Программируемый перитонеальный лаваж в лечении распространенного перитонита // *Анналы хирургии*. 1996. № 3. С. 25–29 [Savel'ev V.S., Filimonov M.I., Gel'fand B.R., Podachin P.V., Burnevich S.Z., Gitkovich V.E., Gajulin S.M. Programmable peritoneal lavage in the treatment of widespread peritonitis. *Annaly khirurgii = Annals of Surgery*, 1996, no. 3, pp. 25–29. (In Russ.)]
4. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета и уровни концентрации цитокинов у больных с распространенным гнойным перитонитом // *Сибирское медицинское обозрение*. 2013. № 1 (79). С. 24–28. [Savchenko A.A., Zdzitoveckij D.E., Borisov A.G., Luzan N.A. Features of the cellular and humoral immunity state and cytokine concentrations in patients with widespread purulent peritonitis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*, 2013, no. 1 (79), pp. 24–28. (In Russ.)]
5. Сарап П.В., Винник Ю.С., Останин А.А. Влияние иммуотропной терапии на структуру системообразующих показателей у пациентов с urgentной хирургической патологией // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2012. Т. 171, № 4. С. 39–43. [Sarap P.V., Vinnik Ju.S., Ostanin A.A. Immunotropic influence on the structure of the backbone of therapy parameters in patients with urgent surgical pathology. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Herald of Surgery named after I.I. Grekov*, 2012, vol. 171, no. 4, pp. 39–43. (In Russ.)]
6. Суковатых Б.С., Блинков Ю.Ю., Букреева А.Е., Ештокин С.А., Иванов П.А., Жуковский В.А. Применение иммобилизованных форм гипохлорита натрия в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2011. Т. 170, № 6. С. 32–36. [Sukovatyh B.S., Blinkov Ju.Ju., Bukreeva A.E., Eshtokin S.A., Ivanov P.A., Zhukovskij V.A. The use of immobilized forms of sodium hypochlorite in the complex treatment of widespread purulent peritonitis. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Herald of Surgery named after I.I. Grekov*, 2011, vol. 170, no. 6, pp. 32–36. (In Russ.)]
7. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян Арег А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов» (Проект) // *Медицинская иммунология*. 2012. Т. 14, № 3. С. 255–268. [Hajdukov S.V., Bajdun L.A., Zurochka A.V., Totoljan Areg A. Standardized technology «Research of lymphocytes subpopulation composition in peripheral blood using flow cytometry analyzers» (Draft). *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, vol. 14, no. 3, pp. 255–268. (In Russ.)]
8. Ярилин А.А. Иммунология. М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Jarilin A.A. *Immunologiya [Immunology]*. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.]
9. Amezcua Vesely M.C., Schwartz M., Bermejo D.A., Montes C.L., Cautivo K.M., Kalergis A.M., Rawlings D.J., Acosta-Rodríguez E.V., Gruppi A. FcγRIIb and BAFF differentially regulate peritoneal B1 cell survival. *J. Immunol.*, 2012, vol. 188, no. 10, pp. 4792–4800.
10. Bone R.S., Balk R.A.B., Cerra F.B. American college of Chest Physicians. Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guide lines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.*, 1992, vol. 20, no. 6, pp. 864–874.
11. Carter C.R., Aravind G., Smalle N.L., Cole J.Y., Savic S., Wood P.M. CVID patients with autoimmunity have elevated T cell expression of granzyme B and HLA-DR and reduced levels of Treg cells. *J. Clin. Pathol.*, 2013, vol. 66, no. 2, pp. 146–150.
12. Griffin D.O., Rothstein T.L. Human B1 cell frequency: isolation and analysis of human B1 cells. *Front. Immunol.*, 2012, vol. 3, pp. 122–123.
13. Griveas I., Fleva A., Karanikas E., Gogos K., Sakellariou G. CD4/CD8 T-cell ratio in peritoneal dialysis effluents predicts the outcome of peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Artif. Organs.*, 2009, vol. 33, no. 12, pp. 1091–1095.
14. Harris N., Gause W.C. To B or not to B: B cells and the Th2-type immune response to helminthes. *Trends Immunol.*, 2011, vol. 32, no. 2, pp. 80–88.
15. Kiank C., Entleutner M., Füll B., Westerholt A., Heidecke C.D., Schütt C. Stress-induced immune conditioning affects the course of experimental peritonitis. *Shock*, 2007, vol. 27, no. 3, pp. 305–311.
16. Kleinnijenhuis J., Quintin J., Preijers F., Joosten L.A., Jacobs C., Xavier R.J., Van Der Meer J.W., Van Crevel R., Netea M.G. BCG-induced trained immunity in NK cells: role for non-specific protection to infection. *Clin. Immunol.*, 2014, vol. 155, no. 2, pp. 213–219.
17. Le Gall J.-R., Lemeshow S., Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*, 1993, vol. 270, pp. 2957–2963.
18. Lertworapreecha M., Patumraj S., Niruthisard S., Hansasuta P., Bhattarakosol P. Cytotoxic function of gamma delta (gamma/delta) T cells against pamidronate-treated cervical cancer cells. *Indian J. Exp. Biol.*, 2013, vol. 51, no. 8, pp. 597–605.
19. Linder M.M., Wacha H., Feldmann U., Wesch G., Streifensand R.A., Gundlach E. Der Mannheim Peritonitis-Index. Ein Instrument zur intraoperativen Prognose der Peritonitis. *Chirurg*, 1987, no. 58, pp. 84–91.
20. Luider J., Cyfra M., Johnson P., Auer I. Impact of the new Beckman Coulter Cytomics FC 500 5-color flow cytometer on a regional flow cytometry clinical laboratory service. *Lab. Hematol.*, 2004, vol. 10, pp. 102–108.
21. Maecker H., McCoy P., Nussenblatt R. Standardizing immunophenotyping for the human immunology project. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, vol. 12, pp. 191–200.
22. Marçais A., Walzer T. mTOR: a gate to NK cell maturation and activation. *Cell Cycle*, 2014, vol. 13, no. 21, pp. 3315–3316.
23. McKee S.J., Mattarollo S.R., Leggatt G.R. Immunosuppressive roles of natural killer T (NKT) cells in the skin. *J. Leukoc. Biol.*, 2014, vol. 96, no. 1, pp. 49–54.

24. Pillai M.R., Bix M. Evolution of IL4 and pathogen antagonism. *Growth Factors*, 2011, vol. 29, no. 4, pp. 153–160.
25. Sista F., Schietroma M., Santis G.D., Mattei A., Cecilia E.M., Piccione F., Leardi S., Carlei F., Amicucci G. Systemic inflammation and immune response after laparotomy vs laparoscopy in patients with acute cholecystitis, complicated by peritonitis. *World J. Gastrointest. Surg.*, 2013, vol. 5, no. 4, pp. 73–82.
26. Terabe M., Berzofsky J.A. The immunoregulatory role of type I and type II NKT cells in cancer and other diseases. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2014, vol. 63, no. 3, pp. 199–213.
27. Vasudev A., Ying C.T., Ayyadhury S., Puan K.J., Andiappan A.K., Nyunt M.S., Shadan N.B., Mustafa S., Low I., Rotzschke O., Fulop T., Ng T.P., Larbi A. γ/δ T cell subsets in human aging using the classical α/β T cell model. *J. Leukoc. Biol.*, 2014, vol. 96, no. 4, pp. 647–655.
28. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.*, 1996, vol. 22, no. 7, pp. 707–710.
29. Wiest R., Krag A., Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut*, 2012, vol. 61, no. 2, pp. 297–310.

Авторы:

Савченко А.А., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия;
Борисов А.Г., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия;
Здзитовецкий Д.Э., д.м.н., зав. кафедрой хирургических болезней им. проф. Ю.М. Лубенского ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, Россия;
Кудрявцев И.В., к.б.н., старший научный сотрудник отдела иммунологии ФГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург; старший научный сотрудник школы биомедицины Дальневосточного федерального университета, г. Владивосток, Россия.

Authors:

Savchenko A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Molecular-Cell Physiology and Pathology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation;
Borisov A.G., PhD (Medicine), Leading Researcher of the Laboratory of Molecular-Cell Physiology and Pathology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation;
Zdzitoveckij D.E., PhD, MD (Medicine), Head of the Department of Surgical Diseases, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation;
Kudryavtsev I.V., PhD (Biology), Senior Researcher of the Department of Immunology, Research Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg; Senior Researcher of the Biomedical School, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation.

Поступила в редакцию 09.01.2015
Принята к печати 19.01.2015

Received 09.01.2015
Accepted 19.01.2015