

ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА Т-ЛИМФОЦИТОВ В ДИНАМИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ

А.А. Савченко^{1,2}, А.Г. Борисов^{1,3}, Д.В. Черданцев³, О.В. Первова³, И.В. Кудрявцев⁴,
В.Д. Беленюк¹

¹ ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия

² ФГАОУ ВО Сибирский федеральный университет, г. Красноярск, Россия

³ ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия

⁴ ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Целью исследования явилось изучение фенотипического состава Т-лимфоцитов крови в динамике послеоперационного периода у больных распространенным гнойным перитонитом (РГП) в зависимости от исхода заболевания. Обследовано 36 пациентов с острыми хирургическими заболеваниями и травмами органов брюшной полости, осложнившимися РГП, в возрасте 30–65 лет. Забор крови производили перед операцией (дооперационный период), а также на 7, 14 и 21 сутки послеоперационного периода. В качестве контроля обследовано 40 относительно здоровых людей аналогичного возрастного диапазона. Исследование фенотипа Т-лимфоцитов крови проводили методом 5-цветной проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови. По средней интенсивности флуоресценции оценивались уровни экспрессии поверхностных рецепторов. Установлено, что в дооперационном периоде у больных РГП независимо от исхода заболевания на фоне снижения абсолютного количества общих лимфоцитов в крови повышается содержание Т-клеток. Т-лимфоциты больных РГП значительно интенсивнее по сравнению с клетками здоровых людей экспрессируют рецепторы CD28 и CD62L. В дооперационном периоде и в течение двух недель послеоперационного лечения при благоприятном исходе РГП выявляется повышенное количество CD62L⁺ Т-лимфоцитов по сравнению с показателями больных с неблагоприятным исходом заболевания. Другими особенностями фенотипического состава Т-лимфоцитов у больных с благоприятным исходом РГП является повышение Т-регуляторной активности, которое проявляется как в дооперационном периоде, так и в течение двух недель послеоперационного лечения. При благоприятном исходе РГП уже на 14 сутки лечения наблюдается повышение количества активированных цитотоксических Т-лимфоцитов, которое при неблагоприятном исходе наблюдается только на 21 сутки лечения. Предполагается, что Т-клеточная супрессия и активация цитотоксических Т-клеток являются факторами, определяющими снижение интенсивности воспалительных процессов при РГП и, тем самым, повышающими уровень благоприятного исхода заболевания. При неблагоприятном исходе заболевания послеоперационная терапия слабее или с запаздыванием

Адрес для переписки:

Кудрявцев Игорь Владимирович
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12,
ФГБНУ Институт экспериментальной медицины.
Тел.: 8 (812) 234-29-29.
E-mail: igorek1981@yandex.ru

Contacts:

Igor V. Kudryavtsev
197376, Russian Federation, St. Petersburg, Akademika Pavlova str., 12,
Scientific Research Institute of Experimental Medicine.
Phone: +7 (812) 234-29-29.
E-mail: igorek1981@yandex.ru

Библиографическое описание:

Савченко А.А., Борисов А.Г., Черданцев Д.В., Первова О.В., Кудрявцев И.В., Беленюк В.Д. Особенности фенотипа Т-лимфоцитов в динамике послеоперационного периода у больных перитонитом в зависимости от исхода заболевания // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 1. С. 115–127. doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-115-127

Citation:

Savchenko A.A., Borisov A.G., Cherdantsev D.V., Pervova O.V., Kudryavtsev I.V., Belenyuk V.D. Peculiarities of the phenotype of T-lymphocytes in the dynamics of the postoperating period in patients with peritonite depending on the outcome of disease // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 115–127. doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-115-127

влияет на динамику исследуемых показателей, чем при благоприятном исходе. При благоприятном исходе РГП повышение содержания CD3⁺CD57⁺-клеток наблюдается уже со второй недели лечения и более выражено, тогда как при неблагоприятном исходе РГП увеличение уровня данных клеток наблюдается только на третьей неделе лечения. Однако уровень экспрессии CD57 на Т-лимфоцитах на всем протяжении обследования более выражен при неблагоприятном исходе РГП.

Ключевые слова: перитонит, исход заболевания, Т-лимфоциты, Т-регуляторные клетки, цитотоксические Т-лимфоциты, дооперационный период, послеоперационное лечение.

PECULIARITIES OF THE PHENOTYPE OF T-LYMPHOCYTES IN THE DYNAMICS OF THE POSTOPERATING PERIOD IN PATIENTS WITH PERITONITE DEPENDING ON THE OUTCOME OF DISEASE

Savchenko A.A.^{a,b}, Borisov A.G.^{a,c}, Cherdancev D.V.^c, Pervova O.V.^c, Kudryavcev I.V.^d

^a Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

^b Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation

^c Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

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

Abstract. The aim of the study was to investigate the phenotype of blood T-lymphocytes in the dynamics of the postoperative period in patients with widespread purulent peritonitis (WPP) depending on the outcome of the disease. A total of 36 patients aged 30–65 with acute surgical diseases and abdominal injuries complicated by WPP years were examined. Blood sampling was performed before the operation (preoperative period), and also on the 7th, 14th and 21st day of the postoperative period. 40 relatively healthy people of the same age range were examined as a control. Study of the phenotype of blood T-lymphocytes was carried out by the method of 5-color flow cytometry using direct immunofluorescence of whole peripheral blood. Mean levels of fluorescence were used to evaluate the expression levels of surface receptors. It was established that in the preoperative period in patients with WPP regardless of the outcome of the disease against the background of a decrease in the absolute amount of total lymphocytes in the blood the content of T cells increases. The T-lymphocytes of patients with WPP are significantly more intense expressing the CD28 and CD62L receptors than the cells of healthy people. In the preoperative period and within two weeks of postoperative treatment with a favorable outcome of the WPP an increased amount of CD62L⁺T-lymphocytes is detected in comparison with the indices of patients with an unfavorable outcome of the disease. Other features of the phenotypic composition of T-lymphocytes in patients with a favorable outcome of WPP is an increase in T-regulatory activity which manifests itself both in the preoperative period and within two weeks of postoperative treatment. With a favorable outcome of WPP an increase in the number of activated cytotoxic T-lymphocytes is observed on the 14th day of treatment which with an unfavorable outcome is observed only on the 21st day of treatment. It is assumed that T-cell suppression and activation of cytotoxic T cells are the factors determining a decrease in the intensity of inflammatory processes in WPP and thereby increasing the level of the favorable outcome of the disease. In case of an unfavorable outcome of the disease, postoperative therapy has a weaker or delayed effect on the dynamics of the studied parameters than with a favorable outcome. With a favorable outcome of WPP an increase in the CD3⁺CD57⁺ cell count is observed already from the second week of treatment and is more pronounced whereas in the case of an adverse outcome of WPP an increase in the level of these cells is observed only at the third week of treatment. However, the level of expression of CD57 on T-lymphocytes is more pronounced throughout the course of the examination with an unfavorable outcome of WPP.

Key words: peritonitis, outcome of the disease, T-lymphocytes, T-regulatory cells, cytotoxic T-lymphocytes, preoperative period, postoperative treatment.

Введение

Распространенный гнойный перитонит (РГП) остается одной из нерешенных проблем современной абдоминальной хирургии. В подавляющем большинстве случаев РГП является осложнением ряда острых хирургических заболеваний или травм живота (острый аппендицит, перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки, острый гангренозный холецистит, панкреонекроз, перфорация полых органов, их повреждение при травме и др.) [4,

19, 27]. До настоящего времени летальность при этом грозном осложнении воспалительных заболеваний и травм органов брюшной полости удерживается на уровне 20–30%, достигая наиболее высоких цифр (50% и более) при развитии полиорганной недостаточности (ПОН) и септического шока (СШ), профилактика и купирование которых являются ключевыми в лечении перитонита [13, 14].

Доказано, что само течение инфекционного процесса в брюшной полости, характер и особенности развития гнойных послеоперацион-

ных осложнений определяются не только тяжестью основного заболевания, адекватностью выполненного оперативного вмешательства и полнотой проводимой интенсивной терапии, но и функциональным состоянием иммунной системы [1, 10, 30]. Установлено, что повышение функциональной активности В-лимфоцитов приводит к затруднению развития антигензависимого перитонита у мышей в эксперименте [25]. В работе Confer B.D. et al. (2013) показано, что частота спонтанного развития бактериальных перитонитов у больных циррозом печени была выше при сниженном количестве и функциональной активности CD4⁺-лимфоцитов [7]. С помощью кластерного анализа иммунологических показателей обнаружено, что у больных РГП наиболее часто выделяются иммунодефицитный (большинство показателей иммунограммы ниже нормы) и ареактивный (большинство показателей иммунограммы соответствуют норме) иммунотипы [1].

Системная иммунодепрессия нарастает параллельно с манифестацией клинических признаков РГП. У больных РГП уже в дооперационном периоде в периферической крови повышено содержание CD62L⁺-, HLA-DR⁺- и CD64⁺-нейтрофилов [5]. Высокий уровень содержания CD62L⁺-клеток сохраняется в течение 24 суток послеоперационного периода, тогда как количество HLA-DR⁺- и CD64⁺-нейтрофилов на 24 сутки послеоперационного периода снижается до уровня нормы. Обсуждается, что тяжелая дисфункция иммунной системы является не просто ранним и надежным признаком развивающейся ПОН, а во многом определяет ее возникновение и последующее прогрессирование [1, 2]. Однако состояние иммунной системы у больных РГП в динамике заболевания исследовано недостаточно, в том числе и в зависимости от исхода заболевания. Особенно актуально исследовать состояние Т-клеточного иммунитета, так как Т-лимфоциты вовлечены не только в эффекторные процессы при перитонитах, но и участвуют в регуляции воспаления, интенсивность которого во многом определяет эффективность лечения и исхода заболевания [6, 24].

Таким образом, целью исследования явилось изучение фенотипического состава Т-лимфоцитов крови в динамике послеоперационного периода у больных РГП в зависимости от исхода заболевания.

Материалы и методы

На базе Красноярского краевого гнойно-септического центра КГБУЗ Краевая клиническая больница обследовано 36 пациентов с острыми хирургическими заболеваниями и травмами

органов брюшной полости, осложнившимися РГП, в возрасте 30–65 лет. Из исследования были исключены пациенты, у которых причиной РГП являлись: острый деструктивный панкреатит (панкреонекроз), тотальный мезентериальный тромбоз, онкологические заболевания, туберкулез. Объем оперативного вмешательства и количество санаций определялись лечащим врачом в зависимости от состояния больного. Забор крови производили перед операцией (дооперационный период), а также на 7, 14 и 21 сутки послеоперационного периода. В качестве контроля обследовано 40 относительно здоровых людей аналогичного возрастного диапазона.

Исследование фенотипа Т-лимфоцитов крови проводили методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови с моноклональными антителами (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: CD62L-FITC/CD127-PE/CD3-ECD/CD25-PC5/CD4-PC7 и CD57-FITC/CD28-PE/CD3-ECD/CD62L-PC5/CD45-PC7. Дополнительно по средней интенсивности флуоресценции (MFI — Mean Fluorescence Intensity) оценивались уровни экспрессии поверхностных рецепторов. Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований [3]. Пробоподготовку осуществляли по стандартной методике [16]. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США) центра коллективного пользования КНЦ СО РАН. В каждой пробе анализировали не менее 50 000 лимфоцитов.

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 2013 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 (Q1 и Q3). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test). Достоверность различий в динамике лечения определяли по критерию Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test).

Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

Результаты

У больных с благоприятным исходом РГП в дооперационном периоде обнаружено снижение абсолютного количества лимфоцитов в крови (табл. 1). На 7 и 14 сутки наблюдается повышение содержания лимфоцитов, которое к 21 суткам послеоперационного периода достигает контрольного диапазона. До операции и на всем протяжении послеоперационного периода у пациентов с благоприятным

исходом заболевания сохраняется повышенное относительное количество $CD3^+$ -клеток. При этом процентный уровень $CD3^+CD4^+$ - и $CD3^+CD62L^+$ -лимфоцитов у пациентов данной группы повышен уже в дооперационном периоде, а к 21 суткам послеоперационного периода снижается как относительно контрольного диапазона, так и исходных значений. Относительное содержание $CD3^+CD8^+$ -клеток в крови у больных с благоприятным исходом РГП относительно контрольного уровня и исходных значений повышается только на 21 сутки послеоперационного периода. К концу периода обследования при благоприятном исходе заболевания, как относительно контрольного

Таблица 1. Содержание $CD3^+$ -лимфоцитов в крови у больных с благоприятным исходом РГП в динамике лечения [Me (Q1 – Q3)]

Table 1. The number of $CD3^+$ -lymphocytes in blood in patients with favorable outcome of WPP in treatment dynamics [Me (Q1 – Q3)]

Показатели Parameters	Контроль Control n = 40	Больные РГП/WPP patients			
		Дооперационный период Preoperative period n = 21	7 сутки после операции 7 days after surgery n = 21	14 сутки после операции 14 days after surgery n = 21	21 сутки после операции 21 days after surgery n = 21
Лимфоциты, $10^9/l$ Lymphocyte, $10^9/l$	2,05 (1,56–2,60)	1,06 (0,78–1,33) $p_1 < 0,001$	1,32 (0,83–2,53) $p_1 = 0,007$ $p_2 = 0,017$	1,34 (0,90–2,08) $p_1 = 0,007$	2,15 (1,35–3,89)
$CD3^+$, %	68,0 (62,5–74,0)	76,1 (71,7–82,0) $p_1 < 0,001$	72,6 (67,2–81,5) $p_1 = 0,009$	80,0 (70,0–82,6) $p_1 = 0,003$	76,9 (69,9–89,9) $p_1 = 0,042$
$CD3^+CD4^+$, %	43,1 (35,0–48,0)	54,0 (45,7–60,5) $p_1 < 0,001$	45,1 (37,7–51,6)	46,7 (39,8–50,6)	31,5 (28,5–37,5) $p_1 = 0,029$ $p_2 = 0,008$
$CD3^+CD8^+$, %	27,0 (21,2–32,0)	21,2 (14,8–28,4)	22,2 (19,7–31,5)	37,2 (23,0–40,3)	41,0 (32,6–42,0) $p_1 = 0,045$ $p_2 = 0,007$
$CD3^+CD25^+$, %	4,9 (2,5–11,1)	7,4 (4,5–10,2)	5,5 (4,1–10,6)	6,3 (4,1–13,8)	4,9 (4,6–9,8)
$CD3^+CD28^+$, %	65,0 (56,1–71,4)	68,7 (62,4–75,9)	56,2 (48,4–72,0)	54,3 (49,3–69,1)	36,1 (32,1–38,2) $p_1 = 0,045$ $p_{2,3,4} < 0,008$
$CD3^+CD57^+$, %	8,5 (4,8–12,3)	8,5 (4,5–16,1)	11,3 (8,2–18,8)	20,1 (11,3–22,6) $p_1 = 0,009$ $p_2 = 0,048$ $p_3 = 0,049$	27,5 (20,8–29,2) $p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,027$ $p_3 = 0,026$
$CD3^+CD62L^+$, %	42,2 (36,7–51,0)	51,2 (47,2–55,0) $p_1 = 0,034$	48,9 (34,2–54,6)	46,7 (41,0–52,5)	32,5 (27,2–36,0) $p_1 = 0,008$ $p_2 = 0,014$

Примечание. p_1 — статистически значимые различия с показателями контрольной группы; p_2 — статистически значимые различия с показателями больных, находящихся в дооперационном периоде; p_3 — статистически значимые различия с показателями больных на 7 сутки после операции.

Note. p_1 — statistically significant differences versus controls; p_2 — statistically significant differences versus patients with WPP before surgery; p_3 — statistically significant differences versus 7 days after surgery patients.

уровня, так и исходных значений в крови у обследованных пациентов понижается относительное количество $CD3^+CD28^+$ -лимфоцитов. Процентное содержание $CD3^+CD57^+$ -клеток у больных с благоприятным исходом РГП повышается на 14 сутки обследования относительно контрольного уровня и значений, выявленных у данных лиц в дооперационном периоде и на 7 сутки послеоперационного периода.

Абсолютное содержание $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов у больных с благоприятным исходом РГП в дооперационном периоде в 1,3 раза ниже, чем у лиц контрольной группы (табл. 2), начиная с 7 суток после операции, их количество повышается до контрольных значений. Процентное содержание $CD3^+CD4^+CD62L^+$ -клеток у пациентов данной группы в дооперационном периоде и на 7 сутки обследования повышено относительно контрольного диапазона. На 14 сутки относительное количество

данной фракции Т-лимфоцитов остается повышенным относительно контрольных значений, но снижается по сравнению с исходным уровнем. На 21 сутки лечения у больных с благоприятным исходом РГП выявляется снижение количества $CD3^+CD4^+CD62L^+$ -лимфоцитов относительно контрольного и исходного уровней. Относительный уровень $CD3^+CD4^+CD127^{Low}CD25^{High}$ - и $CD3^+CD4^+CD127^{Low}CD25^{High}CD62L^+$ -клеток у больных с благоприятным исходом РГП в дооперационном периоде соответственно в 2,2 и 1,9 раз выше, чем у лиц контрольной группы. На 7 и 14 сутки лечения их количество остается повышенным, но на 21 сутки послеоперационного периода снижается до уровня контрольных значений. Абсолютное количество $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов у больных с благоприятным исходом РГП в дооперационном периоде понижено относительно контрольного уровня в 2,6 раза. На 7 сутки лечения их пониженное

Таблица 2. Содержание $CD4^+$ - и $CD8^+$ -лимфоцитов в крови у больных с благоприятным исходом РГП в динамике лечения [Ме (Q1 — Q3)]

Table 2. The number of $CD4^+$ - и $CD8^+$ -lymphocytes in blood in patients with favorable outcome of WPP in treatment dynamics [Me (Q1 — Q3)]

Показатели Parameters	Контроль Control n = 40	Больные РГП/WPP patients			
		Дооперационный период Preoperative period n = 21	7 сутки после операции 7 days after surgery n = 21	14 сутки после операции 14 days after surgery n = 21	21 сутки после операции 21 days after surgery n = 21
$CD3^+CD4^+$, $10^9/l$	0,83 (0,56–1,16)	0,62 (0,40–0,72) $p_1 = 0,002$	0,74 (0,35–1,15)	0,61 (0,42–0,98)	0,74 (0,50–1,08)
$CD3^+CD4^+CD62L^+$, %	29,4 (24,6–35,9)	53,3 (39,7–83,1) $p_1 < 0,001$	53,0 (36,2–78,1) $p_1 < 0,001$	38,1 (30,8–77,8) $p_1 = 0,036$ $p_2 = 0,010$ $p_3 = 0,008$	21,3 (18,7–27,9) $p_1 = 0,039$ $p_{2,3} < 0,001$
$CD3^+CD4^+CD127^{Low}CD25^{High}$, %	5,1 (4,0–6,6)	11,2 (7,4–15,5) $p_1 < 0,001$	9,4 (4,8–15,8) $p_1 = 0,001$	6,4 (5,0–17,1) $p_1 = 0,026$	3,2 (2,8–4,1) $p_{2,3} < 0,001$ $p_4 = 0,034$
$CD3^+CD4^+CD127^{Low}CD25^{High}CD62L^+$, %	3,8 (2,9–4,9)	7,3 (5,8–10,5) $p_1 < 0,001$	6,5 (4,1–8,7) $p_1 = 0,001$	5,7 (4,0–11,6) $p_1 = 0,027$	2,6 (2,3–3,4) $p_{2,3} < 0,001$ $p_4 = 0,025$
$CD3^+CD8^+$, $10^9/l$	0,55 (0,37–0,80)	0,21 (0,13–0,33) $p_1 = 0,013$	0,30 (0,21–0,35) $p_1 = 0,002$	0,43 (0,20–0,86)	0,90 (0,54–1,63) $p_1 = 0,025$ $p_{2,3} < 0,001$
$CD3^+CD8^+CD11b^+$, %	24,9 (20,2–29,7)	21,2 (14,8–28,3)	22,0 (19,7–31,4)	37,1 (22,6–40,2) $p_1 = 0,041$ $p_2 = 0,046$	40,7 (32,6–41,8) $p_1 = 0,018$ $p_2 = 0,007$ $p_3 = 0,010$

Примечание. p_1 — статистически значимые различия с показателями контрольной группы; p_2 — статистически значимые различия с показателями больных, находящихся в дооперационном периоде; p_3 — статистически значимые различия с показателями больных на 7 сутки после операции; p_4 — статистически значимые различия с показателями больных на 14 сутки после операции.

Note. p_1 — statistically significant differences versus controls; p_2 — statistically significant differences versus patients with WPP before surgery; p_3 — statistically significant differences versus 7 days after surgery patients; p_4 — statistically significant differences versus 14 days after surgery patients.

содержание сохраняется, но на 21 сутки лечения количество CD3⁺CD8⁺-клеток повышается как относительно контрольного уровня (в 1,6 раза), так и исходного (в 4,3 раза). Процентное содержание CD3⁺CD8⁺CD11b⁺-лимфоцитов при благоприятном исходе РГП в дооперационном периоде и на 7 сутки после операции соответствует контрольным значениям, но на 14 и 21 сутки лечения наблюдается значительное повышение их количества.

При исследовании уровней экспрессии активационных и адгезионных рецепторов на поверхности Т-лимфоцитов обнаружено, что у больных с благоприятным исходом РГП в дооперационном периоде уровень экспрессии CD28 на CD3⁺-клетках выше, чем у лиц контрольной группы, но уже с 7 суток лечения уровень экспрессии данного маркера снижается до контрольных значений (табл. 3). Уровень экспрессии CD57 на CD3⁺-лимфоцитах при благоприятном исходе РГП в дооперационном периоде и первые две недели послеоперационного периода соответствует контрольному диапазону, тогда как на 21 сутки лечения наблюдается значительное понижение уровня экспрессии данного маркера как относительно контрольных, так и исходных значений. Уровень

экспрессии CD62L на CD3⁺-клетках у больных данной группы повышен относительно контрольного уровня на все протяжении обследования. В то же время, уровень экспрессии CD62L на CD3⁺CD4⁺- и Treg-клетках в дооперационном периоде соответствует контрольным диапазонам, тогда как с 7 и по 21 сутки лечения уровень экспрессии данного маркера значительно превышает контрольные значения.

Абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови у больных с неблагоприятным исходом РГП в дооперационном периоде и в первые две недели послеоперационного лечения понижено по сравнению с контрольным уровнем, на 21 сутки лечения их содержание восстанавливается (табл. 4). Относительное количество CD3⁺-лимфоцитов у больных данной группы повышено относительно контрольных значений только в дооперационном периоде. В то же время, процентное содержание CD3⁺CD4⁺- и CD3⁺CD28⁺-клеток в дооперационном периоде и начале послеоперационного лечения соответствует уровням, выявляемым у лиц контрольной группы, но на 21 сутки лечения понижается относительно контрольных значений и исходных уровней. Относительное количество CD3⁺CD57⁺-лимфоцитов при не-

Таблица 3. Уровни экспрессии некоторых CD-рецепторов на Т-лимфоцитах крови у больных с благоприятным исходом РГП в динамике лечения [Me (Q1 — Q3)]

Table 3. Levels of some CD-receptors expression on blood T-lymphocytes in patients with favorable outcome of WPP in treatment dynamics [Me (Q1 — Q3)]

Показатели Parameters	Контроль Control n = 40	Больные РГП/WPP patients			
		Дооперационный период Preoperative period n = 21	7 сутки после операции 7 days after surgery n = 21	14 сутки после операции 14 days after surgery n = 21	21 сутки после операции 21 days after surgery n = 21
MFI CD28 на CD3⁺-клетках, о.е. MFI CD28 on CD3 ⁺ -cells, r.u.	12,00 (10,00–13,70)	16,40 (12,80–18,50) p ₁ < 0,001	14,00 (11,00–18,30) p ₂ = 0,028	13,45 (11,95–15,05)	13,65 (11,15–15,85)
MFI CD57 на CD3⁺-клетках, о.е. MFI CD57 on CD3 ⁺ -cells, r.u.	35,25 (24,10–47,90)	44,00 (20,70–63,60)	21,40 (12,30–66,70)	34,10 (15,90–41,70)	21,00 (8,27–33,65) p ₁ = 0,029 p ₂ = 0,038
MFI CD62L на CD3⁺-клетках, о.е. MFI CD62L on CD3 ⁺ -cells, r.u.	3,47 (2,91–4,44)	5,15 (3,18–6,52) p ₁ = 0,042	4,74 (4,01–6,31) p ₁ = 0,024	5,09 (4,64–6,63) p ₁ = 0,021	5,46 (4,64–6,62) p ₁ = 0,039
MFI CD62L на CD3⁺CD4⁺-клетках, о.е. MFI CD62L on CD3 ⁺ CD4 ⁺ -cells, r.u.	3,26 (2,61–4,46)	4,83 (3,64–6,08) p ₁ = 0,027	4,50 (3,79–5,92) p ₁ = 0,018	4,75 (3,97–6,20) p ₁ = 0,017	5,38 (4,95–6,51) p ₁ = 0,030
MFI CD62L на Treg, о.е. MFI CD62L on Tger, r.u.	3,21 (2,66–4,39)	4,28 (2,96–5,41)	4,50 (3,77–5,67) p ₁ = 0,008	4,61 (3,44–5,89) p ₁ = 0,029	4,96 (4,50–6,30) p ₁ = 0,032

Примечание. p₁ — статистически значимые различия с показателями контрольной группы; p₂ — статистически значимые различия с показателями больных, находящихся в дооперационном периоде.

Note. p₁ — statistically significant differences versus controls; p₂ — statistically significant differences versus patients with WPP before surgery.

благоприятном исходе РГП повышается относительно контрольного диапазона на 21 сутки послеоперационного периода, тогда как процентное содержание CD3⁺CD62L⁺-клеток в этот же период снижается.

При сравнении содержания CD3⁺-лимфоцитов, экспрессирующих активационные и адгезионные маркеры, у больных в зависимости от исхода РГП обнаружено, что при неблагоприятном исходе заболевания в крови на 14 и 21 сутки лечения понижено относительное количество CD3⁺CD57⁺-клеток ($p = 0,025$ и $p = 0,034$, соответственно). Также при неблагоприятном исходе РГП в периферической крови больных в дооперационном периоде и на всем протяжении послеоперационного периода снижено процентное содержание CD3⁺CD62L⁺-клеток: перед операцией — $p = 0,039$, на 7 суток лечения — $p = 0,045$, на 14 суток — $p = 0,044$ и на 21 сутки — $p = 0,040$.

При неблагоприятном исходе РГП в периферической крови обследованных пациентов в дооперационном периоде и по 14 сутки послеоперационного лечения снижается абсолютное количество CD3⁺CD4⁺- и CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов, уровень которых на 21 сутки лечения повышается до контрольных значений (табл. 5). В конце периода обследования у данной категории больных относительно контрольных значений снижается процентное содержание CD3⁺CD4⁺CD127^{Low}CD25^{High}- и CD3⁺CD4⁺CD127^{Low}CD25^{High}CD62L⁺-клеток. Процентное содержание CD3⁺CD8⁺CD11b⁺-лимфоцитов в дооперационном периоде и на начальном периоде послеоперационного лечения у больных с неблагоприятным исходом РГП соответствует контрольному диапазону, но значительно повышается на 21 сутки обследования как относительно контрольных значений, так и исходного уровня.

Таблица 4. Содержание CD3⁺-лимфоцитов в крови у больных с неблагоприятным исходом РГП в динамике лечения [Ме (Q1 — Q3)]

Table 4. The number of CD3⁺-lymphocytes in blood in patients with adverse outcome of WPP in treatment dynamics [Me (Q1 — Q3)]

Показатели Parameters	Контроль Control n = 40	Больные РГП/WPP patients			
		Дооперационный период Preoperative period n = 15	7 сутки после операции 7 days after surgery n = 11	14 сутки после операции 14 days after surgery n = 10	21 сутки после операции 21 days after surgery n = 7
Лимфоциты, 10 ⁹ /л Lymphocyte, 10 ⁹ /l	2,05 (1,56–2,60)	0,70 (0,37–1,25) $p_1 < 0,001$	0,87 (0,70–1,81) $p_1 < 0,001$	1,06 (0,65–1,11) $p_1 < 0,001$	2,06 (1,27–2,85) $p_2 = 0,009$ $p_3 = 0,032$
CD3 ⁺ , %	68,0 (62,5–74,0)	73,1 (67,0–88,3) $p_1 = 0,048$	70,7 (63,8–78,9)	75,4 (64,3–82,2)	75,9 (61,0–81,6)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	43,1 (35,0–48,0)	46,5 (42,5–52,4)	42,6 (33,0–50,2)	38,0 (19,2–51,2)	26,3 (25,7–37,5) $p_1 = 0,020$ $p_2 = 0,017$
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	27,0 (21,2–32,0)	23,5 (15,3–27,1)	19,2 (14,7–27,7)	19,6 (16,9–31,4)	33,9 (31,5–36,2)
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	4,9 (2,5–11,1)	7,2 (2,4–9,8)	4,0 (2,0–10,4)	7,3 (2,5–11,6)	6,2 (3,4–9,9)
CD3 ⁺ CD28 ⁺ , %	65,0 (56,1–71,4)	66,9 (59,9–72,7)	64,6 (50,2–71,4)	60,1 (56,1–69,6)	50,1 (31,0–59,3) $p_1 = 0,031$ $p_2 = 0,040$
CD3 ⁺ CD57 ⁺ , %	8,5 (4,8–12,3)	10,6 (9,5–13,0)	7,8 (4,6–17,2)	7,4 (4,6–10,2)	13,5 (13,0–15,5) $p_1 = 0,014$
CD3 ⁺ CD62L ⁺ , %	42,2 (36,7–51,0)	38,0 (34,1–48,1)	35,5 (31,6–48,4)	40,0 (19,1–40,2)	27,0 (23,3–33,4) $p_1 = 0,008$

Примечание. p_1 — статистически значимые различия с показателями контрольной группы; p_2 — статистически значимые различия с показателями больных, находящихся в дооперационном периоде; p_3 — статистически значимые различия с показателями больных на 7 сутки после операции.

Note. p_1 — statistically significant differences versus controls; p_2 — statistically significant differences versus patients with WPP before surgery; p_3 — statistically significant differences versus 7 days after surgery patients.

При проведении сравнительного анализа содержания CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов в крови у больных РГП в зависимости от исхода заболевания обнаружено, что при неблагоприятном исходе в периферической крови обследованных пациентов в дооперационном периоде и первые две недели послеоперационного лечения снижено абсолютное количество CD3⁺CD4⁺-клеток (до операции — $p = 0,047$, на 7 сутки лечения — $p = 0,029$ и на 14 сутки — $p = 0,045$). Также в дооперационном периоде и на 7 сутки после операции у пациентов при неблагоприятном исходе РГП понижено относительное содержание CD3⁺CD4⁺CD62L⁺-лимфоцитов (до операции — $p = 0,025$ и на 7 сутки лечения — $p = 0,046$). Только в дооперационном периоде у больных с неблагоприятным исходом РГП понижено процентное содержание CD3⁺CD4⁺CD127^{Low}CD25^{High}- и CD3⁺CD4⁺CD127^{Low}CD25^{High}CD62L⁺-клеток ($p = 0,039$ и $p = 0,025$ соответственно). Также, у данной категории пациентов на 14 и 21 сутки лечения повышен абсолютный уровень CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов ($p = 0,025$ и $p = 0,048$ соответственно).

При исследовании уровней экспрессии активационных и адгезионных маркеров на Т-лимфоцитах у больных с неблагоприятным исходом РГП выявлено, что у данной группы пациентов на всем протяжении обследования относительно контрольных значений повышена экспрессия CD28 и CD62L на CD3⁺-лимфоцитах, а также CD62L на CD3⁺CD4⁺- и Treg-клетках (табл. 6). Кроме того, при неблагоприятном исходе РГП с 7 по 21 сутки послеоперационного лечения повышена экспрессия CD57-рецептора на CD3⁺-лимфоцитах, как относительно контрольных значений (указано в табл. 6), так и уровней, выявленных у пациентов с благоприятным исходом РГП (на 7 сутки — $p = 0,039$, на 14 сутки — $p = 0,047$, на 21 сутки — $p = 0,032$).

Обсуждение

Само развитие РГП определяет наличие нарушений в регуляторных и эффекторных механизмах местного и системного иммунитета [7, 30]. Кроме того, хирургическое вмешательство

Таблица 5. Содержание CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов в крови у больных с неблагоприятным исходом РГП в динамике лечения [Ме (Q1 — Q3)]

Table 5. The number of CD4⁺- and CD8⁺-lymphocytes in blood in patients with adverse outcome of WPP in treatment dynamics [Me (Q1 — Q3)]

Показатели Parameters	Контроль Control n = 40	Больные РГП/WPP patients			
		Дооперационный период Preoperative period n = 15	7 сутки после операции 7 days after surgery n = 11	14 сутки после операции 14 days after surgery n = 10	21 сутки после операции 21 days after surgery n = 7
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,83 (0,56–1,16)	0,37 (0,19–0,59) $p_1 < 0,001$	0,34 (0,28–0,46) $p_1 < 0,001$	0,41 (0,13–0,55) $p_1 = 0,001$	0,61 (0,48–0,75) $p_3 = 0,040$
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD62L ⁺ , %	29,4 (24,6–35,9)	32,2 (29,8–46,6)	39,6 (20,6–52,9)	31,1 (28,6–59,9)	26,5 (19,8–68,0)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD127 ^{Low} CD25 ^{High} , %	5,1 (4,0–6,6)	4,4 (3,0–10,5)	6,3 (2,5–14,8)	6,4 (5,4–17,0)	2,6 (0,3–4,4) $p_1 = 0,034$ $p_4 = 0,006$
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD127 ^{Low} CD25 ^{High} CD62L ⁺ , %	3,8 (2,9–4,9)	3,4 (2,1–5,5)	3,5 (1,2–6,6)	4,8 (4,2–8,2)	2,3 (0,8–2,9) $p_1 = 0,045$ $p_4 < 0,001$
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,55 (0,37–0,80)	0,13 (0,08–0,19) $p_1 < 0,001$	0,23 (0,16–0,25) $p_1 < 0,001$	0,21 (0,19–0,34) $p_1 = 0,005$	0,68 (0,46–0,90) $p_{2,3,4} < 0,001$
CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD11b ⁺ , %	24,9 (20,2–29,7)	23,5 (15,3–27,0)	19,1 (14,7–27,1)	19,3 (16,7–30,9)	33,5 (31,2–35,8) $p_1 = 0,032$ $p_{1,2} < 0,001$ $p_4 = 0,012$

Примечание. p_1 — статистически значимые различия с показателями контрольной группы; p_2 — статистически значимые различия с показателями больных, находящихся в дооперационном периоде; p_3 — статистически значимые различия с показателями больных на 7 сутки после операции; p_4 — статистически значимые различия с показателями больных на 14 сутки после операции.

Note. p_1 — statistically significant differences versus controls; p_2 — statistically significant differences versus patients with WPP before surgery; p_3 — statistically significant differences versus 7 days after surgery patients; p_4 — statistically significant differences versus 14 days after surgery patients.

и последующая антибактериальная терапия также вносят значительный вклад в нарушении иммунных механизмов [10]. Так, у обследованных пациентов с РГП независимо от исхода заболевания в дооперационном периоде выявляется снижение абсолютного количества лимфоцитов в крови, уровень которых восстанавливается до контрольных значений только на третьей недели лечения. В дооперационном периоде также независимо от исхода РГП наблюдается повышение содержания Т-лимфоцитов. Однако если при благоприятном исходе заболевания высокий уровень Т-лимфоцитов сохраняется весь период наблюдения (в течение 3 недель лечения), то при неблагоприятном исходе уже на 7 сутки послеоперационного лечения выявляется снижение количества Т-клеток до контрольного уровня.

При РГП меняется фенотипический состав Т-лимфоцитов и уровень экспрессии ими ряда маркеров. Так, только при благоприятном исходе РГП в дооперационном периоде наблюдается повышение количества Т-клеток, экспрессирующих CD62L-маркер. Однако независимо от исхода заболевания на 21 сутки лечения обнаружено снижение количества Т-лимфоцитов с экспрессией рецепторов CD62L и CD28. CD62L — мембранный гликопротеид семейства

L-селектинов, экспрессирующийся на различных клетках иммунной системы, обеспечивает межклеточные взаимодействия и хоминг Т-лимфоцитов в периферические лимфоидные органы [18, 22]. CD28 — гомодимер, относящийся к суперсемейству иммуноглобулинов, принимает участие в костимуляции Т-лимфоцитов [28, 31]. При этом необходимо отметить, что уровень экспрессии CD62L на Т-лимфоцитах больных РГП более выражен, чем у лиц контрольной группы, и не зависит от исхода заболевания. Исходно повышенный уровень экспрессии CD28 на Т-клетках больных с благоприятным исходом уже к 7 суткам лечения снижается до контрольного уровня, тогда как при неблагоприятном исходе заболевания остается повышенным в течение всего периода наблюдения.

К концу периода наблюдения у больных РГП в крови повышается содержание Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецептор CD57. CD57 (также известный как HNK1 (human natural killer-1), L2, LEU7) представляет собой углеводный эпитоп, характеризующий накопление перфоринов и гранзимов, и экспрессируется на терминальной стадии дифференцировки клеток [11, 29]. У больных с благоприятным исходом заболевания повышение количества CD57⁺ Т-лимфоцитов проявляется на 2 неделе после-

Таблица 6. Уровни экспрессии некоторых CD-рецепторов на Т-лимфоцитах крови у больных с неблагоприятным исходом РГП в динамике лечения [Ме (Q1 — Q3)]

Table 6. Levels of some CD-receptors expression on blood T-lymphocytes in patients with adverse outcome of WPP in treatment dynamics [Me (Q1 — Q3)]

Показатели Parameters	Контроль Control n = 40	Больные РГП/WPP patients			
		Дооперационный период Preoperative period n = 15	7 сутки после операции 7 days after surgery n = 11	14 сутки после операции 14 days after surgery n = 10	21 сутки после операции 21 days after surgery n = 7
MFI CD28 на CD3⁺-клетках, о.е. MFI CD28 on CD3 ⁺ -cells, r.u.	12,00 (10,00–13,70)	15,70 (12,80–17,90) p ₁ = 0,003	14,45 (12,00–16,80) p ₁ = 0,045	19,85 (15,10–21,15) p ₁ = 0,031	14,15 (12,70–15,60) p ₁ = 0,043
MFI CD57 на CD3⁺-клетках, о.е. MFI CD57 on CD3 ⁺ -cells, r.u.	35,25 (24,10–47,90)	44,20 (28,30–51,50)	56,20 (30,10–98,80) p ₁ = 0,025	50,30 (38,90–59,10) p ₁ = 0,046	43,55 (42,70–44,40) p ₁ = 0,048
MFI CD62L на CD3⁺-клетках, о.е. MFI CD62L on CD3 ⁺ -cells, r.u.	3,47 (2,91–4,44)	6,75 (3,89–8,06) p ₁ = 0,042	5,17 (4,80–5,96) p ₁ = 0,010	6,96 (5,62–8,88) p ₁ = 0,015	5,66 (5,17–6,14) p ₁ = 0,038
MFI CD62L на CD3⁺CD4⁺-клетках, о.е. MFI CD62L on CD3 ⁺ CD4 ⁺ -cells, r.u.	3,26 (2,61–4,46)	6,08 (3,67–7,93) p ₁ = 0,014	5,17 (4,66–5,66) p ₁ = 0,012	6,60 (5,35–8,38) p ₁ = 0,019	5,30 (4,65–5,94) p ₁ = 0,018
MFI CD62L на Treg, о.е. MFI CD62L on Tger, r.u.	3,21 (2,66–4,39)	5,07 (3,56–5,44) p ₁ = 0,024	5,19 (4,31–5,65) p ₁ = 0,039	6,60 (5,25–7,33) p ₁ = 0,008	5,28 (4,62–5,94) p ₁ = 0,020

Примечание. p₁ — статистически значимые различия с показателями контрольной группы.

Note. p₁ — statistically significant differences versus controls.

операционного лечения, тогда как при неблагоприятном исходе РГП — на 3 неделе. В зависимости от исхода заболевания значительно различается уровень экспрессии данного маркера на Т-лимфоцитах. При благоприятном исходе в дооперационном периоде и в течение 2 недель лечения наблюдается соответствие контрольному уровню и только на 21 сутки послеоперационного периода уровень экспрессии CD57 на Т-лимфоцитах больных снижается. При неблагоприятном исходе РГП с 7 суток лечения и до конца наблюдаемого периода установлено повышение уровня экспрессии CD57 на Т-клетках. Причем CD57 является единственным из исследуемых рецепторов, уровень экспрессии которого зависит от исхода РГП. По-видимому, в крови больных с неблагоприятным исходом РГП с 7 суток послеоперационного лечения нарушается миграция в зону воспаления эффекторных фракций Т-лимфоцитов в терминальной стадии дифференцировки.

В целом, исходя из данного анализа, можно предположить, что на количество Т-лимфоцитов с экспрессией адгезионных и активационных рецепторов влияет как сам абдоминальный иммуновоспалительный процесс, так антибиотикотерапия, проводимая в послеоперационном периоде. Соответственно, снижение количества Т-клеток, экспрессирующих CD28 и CD62L, в крови больных РГП на 3 неделе лечения можно охарактеризовать как ингибированием реактивности клеток иммунной системы на фоне антибиотикотерапии, так и миграцией активированных клеток. Увеличение количества CD57⁺ Т-лимфоцитов в конце периода лечения РГП также можно определить влиянием антибиотикотерапии. В частности, ранее установлено, что при лечении антибиотиками больных неврологическими расстройствами в крови повышается количество CD57⁺-лимфоцитов [23].

При анализе фенотипического состава CD4⁺ Т-лимфоцитов в зависимости от исхода РГП установлено, что при благоприятном исходе заболевания у обследованных пациентов в дооперационном периоде наблюдается повышение относительного количества CD4⁺ Т-лимфоцитов, но при снижении их абсолютного содержания. На 7 и 14 сутки обследования содержание данной субпопуляции Т-лимфоцитов выравнивается относительно контрольного диапазона, на 21 сутки послеоперационного лечения выявляется понижение их процентного уровня. Изменение содержания в крови CD4⁺ Т-лимфоцитов при благоприятном исходе РГП с одной стороны определяется количеством лимфоцитов в динамике послеоперационного периода, с другой стороны — миграцией клеток из крови. Последнее подтверждается тем, что у данной группы пациентов в течение 2 недель

послеоперационного лечения наблюдается повышение количества CD4⁺ Т-клеток с экспрессией CD62L. Причем на всем протяжении обследования CD4⁺ Т-лимфоциты с большей активностью экспрессируют данный маркер, чем клетки данной фракции у здоровых людей.

При неблагоприятном исходе РГП в дооперационном периоде и первые две недели послеоперационного лечения наблюдается соответствие процентного количества CD4⁺ Т-клеток контрольному диапазону с понижением на 21 сутки. Абсолютное количество данной фракции клеток соответствует послеоперационной динамике абсолютного уровня общих лимфоцитов. Несмотря на повышенный уровень экспрессии рецептора CD62L, количество CD4⁺ Т-клеток с экспрессией CD62L у больных с неблагоприятным исходом не отличается от контрольного уровня на всем протяжении обследования. Отсутствие динамики в содержании CD4⁺CD62L⁺ Т-лимфоцитов при неблагоприятном исходе не позволяют предположить влияние механизмов миграции клеток на содержание Т-лимфоцитов-хелперов в крови.

В состав CD4⁺ Т-лимфоцитов входят Т-регуляторные клетки (Treg, CD3⁺CD4⁺CD127^{Low}CD25^{High}), которые осуществляют супрессию иммунного и воспалительного ответа [8, 15]. На модели перитонита доказано, что Treg способны мигрировать из крови в зону воспаления и осуществлять ингибирование воспалительных процессов [17]. Более того, в работе Schmoedel K. и соавт. (2015) показано, что при снижении функциональной активности Treg у мышей в модели перитонита, осложненного сепсисом, понижается уровень выживаемости животных [20]. Действительно, у больных с благоприятным исходом РГП наблюдается повышенное количество Treg в крови (в том числе, экспрессирующих CD62L-рецептор) в дооперационном периоде и первые две недели послеоперационного лечения. Только на 21 сутки наблюдения количество клеток снижалось до контрольных значений. При неблагоприятном исходе заболевания содержание Treg и CD62L⁺-Treg в дооперационном периоде и до 14 суток включительно соответствовала контрольному уровню, тогда как на 21 сутки понижалось ниже контрольного диапазона. Можно предположить, что понижение содержания в крови Treg, не экспрессирующих и экспрессирующих CD62L-рецептор, у больных РГП в конце наблюдаемого периода связано с проводимой антибиотикотерапией.

Известно, что функциональная активность цитотоксических Т-лимфоцитов во многом влияет на характер течения воспалительных процессов [12, 26]. У больных с благоприят-

ным исходом РГП относительное содержание цитотоксических Т-клеток в крови в дооперационном периоде и течение двух недель послеоперационного лечения соответствует контрольному диапазону и повышается только на 21 сутки лечения. При неблагоприятном исходе на всем протяжении обследования у пациентов выявляется соответствие процентного уровня CD8⁺-Т-клеток контрольному диапазону. Абсолютное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов в крови у обследованных больных повторяет динамику количества общих лимфоцитов крови. Кроме того, установлено, что при благоприятном исходе заболевания у больных в крови, начиная с 14 суток лечения, повышается количество CD11b⁺ цитотоксических Т-клеток, тогда как при неблагоприятном исходе подобное повышение уровня клеток наблюдается только на 21 сутки послеоперационного лечения. Экспрессия CD11b (αМ цепь интегрин Мас-1) увеличивает миграционный и эффекторный потенциал цитотоксических Т-клеток [9, 21]. Накопление CD11b⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов в крови больных РГП в конце наблюдаемого периода характеризует нарушение миграционной активности цитотоксических клеток, что, по-видимому, определяется проводимым послеоперационным лечением.

Заключение

Таким образом, в дооперационном периоде у больных РГП независимо от исхода заболевания на фоне снижения абсолютного количества общих лимфоцитов в крови повышается содержание Т-клеток. Т-лимфоциты больных РГП значительно интенсивнее по сравнению с клетками здоровых людей экспрессируют рецепторы CD28 и CD62L. При этом, в дооперационном периоде и в течение двух недель послеоперационного лечения при благоприятном исходе РГП выявляется повышенное количество CD62L⁺ Т-лимфоцитов по сравнению

с показателями больных с неблагоприятным исходом заболевания. Другими особенностями фенотипического состава Т-лимфоцитов у больных с благоприятным исходом РГП является повышение Т-регуляторной активности (за счет увеличения количества неактивированных и активированных (по CD62L) Treg, которое проявляется как в дооперационном периоде, так и в течение двух недель послеоперационного лечения. При благоприятном исходе РГП уже на 14 сутки лечения наблюдается повышение количества активированных цитотоксических Т-лимфоцитов, которое при неблагоприятном исходе наблюдается только на 21 сутки лечения. По-видимому, Т-клеточная супрессия и активация цитотоксических Т-клеток являются факторами, определяющими снижение интенсивности воспалительных процессов при РГП и, тем самым, повышающими уровень благоприятного исхода заболевания. Установлено влияние послеоперационной антибиотикотерапии на состояние фенотипического состава Т-лимфоцитов при РГП. Причем, при неблагоприятном исходе заболевания послеоперационная терапия слабее или с запаздыванием влияет на динамику исследуемых показателей, чем при благоприятном исходе. При благоприятном исходе РГП повышение содержания CD3⁺CD57⁺-клеток наблюдается уже со второй недели лечения и более выражено, тогда как при неблагоприятном исходе РГП увеличение уровня данных клеток наблюдается только на третьей неделе лечения. Однако уровень экспрессии CD57 на Т-лимфоцитах на всем протяжении обследования более выражен при неблагоприятном исходе РГП. Установленные особенности динамики фенотипического состава Т-лимфоцитов у больных РГП в течение послеоперационного периода могут быть использованы для создания методов прогноза исхода заболевания и определяют необходимость разработки иммуноактивной терапии в послеоперационном периоде.

Список литературы/References

1. Борисов А.Г., Савченко А.А., Черданцев Д.В., Здзитоветский Д.Э., Первова О.В., Кудрявцев И.В., Беленюк В.Д., Шапкина В.А. Типы иммунного реагирования при распространенном гнойном перитоните // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016. № 9. С. 28–34. [Borisov A.G., Savchenko A.A., Cherdantsev D.V., Zdzitovetsky D.E., Pervova O.V., Kudryavtsev I.V., Belenyuk V.D., Shapkina V.A. Types of immune response in advanced suppurative peritonitis. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*, 2016, no. 9, pp. 28–34. doi: 10.17116/hirurgia2016928-34 (In Russ.)]
2. Гаджиев Н.Д.О. Прогностическое значение интерлейкина-6 в различных биологических средах при распространенном перитоните // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2013. Т. 172, № 1. С. 25–29. [Gadzhiev N.J. Prognostic value of interleukin-6 in various biological environments in generalized peritonitis. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*, 2013, vol. 172, no. 1, pp. 25–29. (In Russ.)]
3. Кудрявцев И.В., Субботовская А.И. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шестицветного цитофлуориметрического анализа // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17, № 1. С. 19–26. [Kudryavtsev I.V., Subbotovskaya A.I. Application of six-color flow cytometric analysis for immune profile monitoring. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, vol. 17, no. 1, pp. 19–26. doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-19-26 (In Russ.)]

4. Малков И.С., Филиппов В.А., Коробков В.Н., Тагиров М.Р. Распространенный перитонит: эволюция методов хирургического лечения // Практическая медицина. 2017. № 6 (107). С. 46–49. [Malkov I.S., Filippov V.A., Korobkov V.N., Tagirov M.R. Generalized peritonitis: evolution of surgical treatment methods. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2017, no. 6 (107), pp. 46–49. (In Russ.)]
5. Савченко А.А., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Гвоздев И.И., Мошев А.В., Черданцев Д.В., Первова О.В. Взаимосвязь фенотипа и метаболизма нейтрофилов крови у больных распространенным гнойным перитонитом в динамике послеоперационного периода // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 3. С. 259–270. [Savchenko A.A., Borisov A.G., Kudryavcev I.V., Gvozdev I.I., Moshev A.V., Cherdancev D.V., Pervova O.V. The phenotype and metabolism relationship of blood neutrophils in patients with widespread purulent peritonitis in the postoperative period dynamics. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2017, vol. 7, no. 3, pp. 259–270. doi: 10.15789/2220-7619-2017-3-259-270. (In Russ.)]
6. Bektas A., Schurman S.H., Sen R., Ferrucci L. Human T cell immunosenescence and inflammation in aging. *J. Leukoc. Biol.*, 2017, vol. 102, no. 4, pp. 977–988. doi: 10.1189/jlb.3RI0716-335R
7. Confer B.D., Lopez R., Zein N.N. CD4+ T-cell function and the risk for developing spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2013, vol. 47, no. 9, pp. 807–813. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182854969
8. Dey I., Bishayi B. Role of Th17 and Treg cells in septic arthritis and the impact of the Th17/Treg -derived cytokines in the pathogenesis of *S. aureus* induced septic arthritis in mice. *Microb. Pathog.*, 2017, vol. 113, pp. 248–264. doi: 10.1016/j.micpath.2017.10.033
9. Do J., Visperas A., Freeman M.L., Jang E., Kim S., Malissen B., Min B. $\gamma\delta$ T cells support gut Ag-reactive colitogenic effector T-cell generation by enhancing Ag presentation by CD11b(+) DCs in the mesenteric LN. *Eur. J. Immunol.*, 2016, vol. 46, no. 2, pp. 340–246. doi: 10.1002/eji.201545919
10. Fiore M., Maraolo A.E., Gentile I., Borgia G., Leone S., Sansone P., Passavanti M.B., Aurilio C., Pace M.C. Current concepts and future strategies in the antimicrobial therapy of emerging Gram-positive spontaneous bacterial peritonitis. *World J. Hepatol.*, 2017, vol. 9, no. 30, pp. 1166–1175. doi: 10.4254/wjh.v9.i30.1166
11. Gonzalez-Serna A., Ferrando-Martinez S., Tarancon-Diez L., De Pablo-Bernal R.S., Dominguez-Molina B., Jiménez J.L., Muñoz-Fernández M.Á., Leal M., Ruiz-Mateos E. Increased CD127+ and decreased CD57+ T cell expression levels in HIV-infected patients on NRTI-sparing regimens. *J. Transl. Med.*, 2017, vol. 15, no. 1, pp. 259. doi: 10.1186/s12967-017-1367-5
12. Gregersen S., Holm A.M., Fevang B., Ueland T., Sikkeland L.I., Aaløkken T.M., Mynarek G., Kongerud J., Aukrust P., Johansen B., Frøland S.S. Lung disease, T-cells and inflammation in common variable immunodeficiency disorders. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2013, vol. 73, no. 6, pp. 514–522. doi: 10.3109/00365513.2013.819523
13. Kim J.W., Park J.H., Kim D.J., Choi W.H., Cheong J.C., Kim J.Y. The delta neutrophil index is a prognostic factor for post-operative mortality in patients with sepsis caused by peritonitis. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 8: e0182325. doi: 10.1371/journal.pone.0182325
14. Launey Y., Duteurtre B., Larinet R., Nessler N., Tawa A., Mallédant Y., Seguin P. Risk factors for mortality in postoperative peritonitis in critically ill patients. *World J. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 6, no. 1, pp. 48–55. doi: 10.5492/wjccm.v6.i1.48
15. Long A.E., Tatum M., Mikacenic C., Buckner J.H. A novel and rapid method to quantify Treg mediated suppression of CD4 T cells. *J. Immunol. Methods*, 2017, vol. 449, pp. 15–22. doi: 10.1016/j.jim.2017.06.009
16. Maecker H., McCoy P., Nussenblatt R. Standardizing immunophenotyping for the human immunology project. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, vol. 12, pp. 191–200. doi: 10.1038/nri3158
17. Maganto-García E., Bu D.X., Tarrío M.L., Alcaide P., Newton G., Griffin G.K., Croce K.J., Luscinskas F.W., Lichtman A.H., Gracie N. Foxp3+ inducible regulatory T cells suppress endothelial activation and leukocyte recruitment. *J. Immunol.*, 2011, vol. 187, no. 7, pp. 3521–3529. doi: 10.4049/jimmunol.1003947
18. Mahnke K., Useliene J., Ring S., Kage P., Jendrossek V., Robson S.C., Bylaite-Bucinskiene M., Steinbrink K., Enk A.H. Down-regulation of CD62L shedding in T cells by CD39(+) regulatory T cells leads to defective sensitization in contact hypersensitivity reactions. *J. Invest. Dermatol.*, 2017, vol. 137, no. 1, pp. 106–114. doi: 10.1016/j.jid.2016.08.023
19. Ruiz-Tovar J., Alonso N., Ochagavía A., Arroyo A., Llaveró C. Effect of the abdominal fascial closure with triclosan-coated sutures in fecal peritonitis, on surgical site infection, and evisceration: a retrospective multi-center study. *Surg. Infect. (Larchmt)*, 2018, vol. 19, no. 1, pp. 61–64. doi: 10.1089/sur.2017.171
20. Schmoeckel K., Traffehn S., Eger C., Pötschke C., Bröker B.M. Full activation of CD4+ T cells early during sepsis requires specific antigen. *Shock*, 2015, vol. 43, no. 2, pp. 192–200. doi: 10.1097/SHK.0000000000000267
21. Shiokawa A., Kotaki R., Takano T., Nakajima-Adachi H., Hachimura S. Mesenteric lymph node CD11b(–) CD103(+) PD-L1(High) dendritic cells highly induce regulatory T cells. *Immunology*, 2017, vol. 152, no. 1, pp. 52–64. doi: 10.1111/imm.12747
22. Sopper S., Mustjoki S., White D., Hughes T., Valent P., Burchert A., Gjertsen B.T., Gastl G., Baldauf M., Trajanoski Z., Giles F., Hochhaus A., Ernst T., Schenk T., Janssen J.J., Ossenkoppele G.J., Porkka K., Wolf D. Reduced CD62L expression on T cells and increased soluble CD62L levels predict molecular response to tyrosine kinase inhibitor therapy in early chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 2017, vol. 35, no. 2, pp. 175–184. doi: 10.1200/JCO.2016.67.0893
23. Stricker R.B., Winger E.E. Musical hallucinations in patients with Lyme disease. *South Med. J.*, 2003, vol. 96, no. 7, pp. 711–715.
24. Sugita S., Shimizu J., Makabe K., Keino H., Watanabe T., Takahashi M. Inhibition of T cell-mediated inflammation in uveitis by a novel anti-CD3 antibody. *Arthritis Res. Ther.*, 2017, vol. 19, no. 1, pp. 176. doi: 10.1186/s13075-017-1379-9
25. Tomasdottir V., Thorleifsdottir S., Vikingsson A., Hardardottir I., Freysdottir J. Dietary omega-3 fatty acids enhance the B1 but not the B2 cell immune response in mice with antigen-induced peritonitis. *J. Nutr. Biochem.*, 2014, vol. 25, no. 2, pp. 111–117. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.09.010
26. Tosi M.F., van Heeckeren A., Ferkol T.W., Askew D., Harding C.V., Kaplan J.M. Effect of *Pseudomonas*-induced chronic lung inflammation on specific cytotoxic T-cell responses to adenoviral vectors in mice. *Gene Ther.*, 2004, vol. 11, no. 19, pp. 1427–1433. doi: 10.1038/sj.gt.3302290
27. Umemura A., Ishida K., Nitta H., Takahara T., Hasegawa Y., Makabe K., Sasaki A. A Rare Case of intraductal tubulopapillary neoplasm of the pancreas rupturing and causing acute peritonitis. *Case Rep. Gastroenterol.*, 2017, vol. 11, no. 3, pp. 661–666. doi: 10.1159/000481935

28. Velasquez M.P., Szoor A., Vaidya A., Thakkar A., Nguyen P., Wu M.F., Liu H., Gottschalk S. CD28 and 41BB costimulation enhances the effector function of CD19-specific engager T cells. *Cancer Immunol. Res.*, 2017, vol. 5, no. 10, pp. 860–870. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0171
29. Verma K., Ogonek J., Varanasi P.R., Luther S., Bünting I., Thomay K., Behrens Y.L., Mischak-Weissinger E., Hambach L. Human CD8⁺CD57⁻ TEMRA cells: too young to be called «old». *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 5: e0177405. doi: 10.1371/journal.pone.0177405
30. Wang W., Shi Q., Dou S., Li G., Shi X., Jiang X., Wang Z., Yu D., Chen G., Wang R., Xiao H., Hou C., Feng J., Shen B., Ma Y., Han G. Negative regulation of Nod-like receptor protein 3 inflammasome activation by T cell Ig mucin-3 protects against peritonitis. *Immunology*, 2018, vol. 153, no. 1, pp. 71–83. doi: 10.1111/imm.12812
31. Zumerle S., Molon B., Viola A. Membrane rafts in T cell activation: a spotlight on CD28 costimulation. *Front. Immunol.*, 2017, vol. 8, pp. 1467. doi: 10.3389/fimmu.2017.01467

Авторы:

Савченко А.А., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия; зав. кафедрой физиологии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, 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; доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, Россия;

Черданцев Д.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой и клиникой хирургических болезней им. проф. А.М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, Россия;

Первова О.В., д.м.н., профессор кафедры и клиники хирургических болезней им. проф. А.М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, Россия;

Кудрявцев И.В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории общей иммунологии ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Беленюк В.Д., младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия.

Authors:

Savchenko A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of Laboratory of Molecular Cell Physiology and Pathology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation; Head of the Department of Physiology, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Borisov A.G., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Cell Physiology and Pathology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation; Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Cherdantsev D.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department and Clinic Surgical Diseases named after prof. A.M. Dychno with the course of endoscopy and endosurgery, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Pervova O.V., PhD, MD (Medicine), Professor of the Department and Clinic Surgical Diseases named after prof. A.M. Dychno with the course of endoscopy and endosurgery, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Kudryavtsev I.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation; Associate Professor, Department of Immunology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

Belenyuk V.D., Junior Researcher, Laboratory of Molecular Cell Physiology and Pathology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation.