

ВПЛИВ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ НА ІМУННІ ПРОЦЕСИ В ОРГАНІЗМІ

А. А. Стасенко

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ

IMPACT OF SURGICAL INTERVENTION ON THE IMMUNE PROCESSES IN ORGANISM

A. A. Stasenko

Хірургічне втручання, незалежно від вихідного стану хворого та його імунореактивності, негативно впливає на імунну систему і спричиняє імунodefіцитний стан, основним проявом якого є післяопераційні інфекційні ускладнення [1 — 8].

Система імунітету складається з двох підсистем, спільне функціонування яких забезпечує захист організму: вроджений неспецифічний (природний) і набутий специфічний (адаптивний) імунітет. При виникненні вогнища інфекції першими реагують фактори вродженого (природного) імунітету, а саме, фагоцитоз, антитілозалежний клінінг, дефензими, лізоцим, лактоферин. Провідну роль у первинному розпізнаванні інфекційних патогенів для клітин природного імунітету відіграють Toll—like рецептори (TLR). Клітини моноцитарно—макрофагальної системи, взаємодіючи з лімфоїдними, виконують функції запуску й регуляції механізмів специфічного імунітету завдяки здатності презентувати чужорідні антигени для розпізнавання Т—лімфоцитам і продукувати цитокіни [9].

У фагоцитарній системі імунітету під впливом оперативного втручання виникають як кількісні — зменшення кількості основних фагоцитуючих клітин — нейтрофільних гранулоцитів (НГ), моноцитів, так і якісні (пригнічення здатності фагоцитів захоплювати, вбивати і перетравлювати мікроорганізми) зміни [2, 10 — 13]. На 2—ту і 7—му добу після операції суттєво зменшується експресія HLA—DR і HLA—DQ антигенів на моноцитах/макрофагах [8, 14], наслідком чого є уповільнення здатності організму до формування специфічної імунної відповіді. В той же час, є повідомлення про високу експресію HLA—DR антигенів на моноцитах в ексудаті з черевної порожнини після операцій [15]. Відразу після травми відзначають збільшення кількості НГ в периферійній крові, що позитивно корелює з вмістом адреналіну та ЦАМФ у плазмі крові, це дозволяє припустити залежність процесу від бета—адренергічної стимуляції. Поряд з виходом клітин з депо відбувається активація стовбурових клітин — попередниць гранулоцитопоезу. Таким чином, перша хвиля лейкоцитозу формується за участю "маргінального" пулу лейкоцитів, наступні — є наслідком стимуляції гемопоезу.

Оскільки першими в кров'яне русло виходять функціонально сталі клітини, які раніше перебували в депо, в ранній післятравматичний період спостерігають підвищення фагоцитарної активності НГ. При цьому по-

глинальна та перетравлювальна активність клітин максимальна. Вже у 1—шу добу зменшується експресія на поліморфноядерних НГ CD16 і збільшується — CD11b, що зберігається до 7 діб. Персистуючу активацію НГ з підвищенням експресії CD16 вважають індикатором виникнення інфекційних ускладнень і поганого прогнозу [16].

У міру міграції клітин депонованого резерву у вогнище запалення в крові збільшується кількість незрілих форм гранулоцитів, зменшується їх здатність до синтезу лейкотрієну, активуються метаболічні процеси при поглинанні й перетравлюванні чужорідних частинок в НГ, яке виявляють за даними НСТ—тесту; зменшується чисельність клітин, що містять велику кількість катіонних білків. Пригнічується хемотаксична активність лейкоцитів. До 4—ї доби після травми зменшується фагоцитарний індекс. Найбільш виражене пригнічення факторів природної резистентності відзначають на 5 — 7—му добу.

Відновлення показників фагоцитозу за неускладненого перебігу травматичної хвороби починається з 8 — 10—ї доби після травми і завершується на 14—ту добу. За даними інших дослідників, суттєве зменшення фагоцитарного числа спостерігають не менш ніж через 21 добу після травми. Таким чином, тяжка травма характеризується двохфазним праймуванням НГ з первинним підвищенням і подальшою супресією їх функціональної активності.

При виникненні септичних ускладнень зменшується апоптоз. Доведено, що сироватка потерпілих при травмі здатна пригнічувати апоптоз у здорових осіб. НГ у них продукують достовірно більше інтерлейкінів—10 (ІЛ—10), ніж у здорових донорів, тому можуть активно сприяти імуносупресії. При цьому вони секретують менше розчинних рецепторів до ІЛ—1 і більше фактору некрозу пухлин— α (ФНП— α) та ІЛ—8 [16].

Під впливом оперативного втручання зменшується загальна кількість лімфоцитів і Т—лімфоцитів, проте, збережене співвідношення їх двох основних субпопуляцій: Т—хелперів (Th) і Т—супресорів [14, 17, 18]. Після операції знижується функціональна активність Т—лімфоцитів, що проявляється пригніченням їх здатності експресувати гіперчутливість уповільненого типу з 1—ї по 9—ту добу [19]; зменшується здатність цих клітин до проліферативної відповіді на Т—мітогени та синтезувати деякі цитокіни [20, 21]. Так, суттєво зменшується

здатність Т—лімфоцитів продукувати один з провідних цитокінів імунної системи — ІЛ—2 [22]. Однією з причин цього є поява у сироватці крові розчинного рецептора для ІЛ—2 (ІЛ—2Р), який є одним з потужніших інгібіторів ІЛ—2. Він з'являється у сироватці крові хворих у 1—шу добу, його рівень досягає максимуму на 3—тю добу після операції. Ступінь і тривалість цього зниження залежать від тривалості операції, розмірів операційної рани, переливання аlogenної крові [22, 23]. Причиною появи ІЛ—2Р може бути збільшення в периферійній крові оперованих хворих кількості активованих Т—лімфоцитів, що характеризуються наявністю на поверхні мембрани активаційних маркерів; це спостерігають після деяких втручань [24]. Це розцінюють як відповідь організму на запальний процес, який тією чи іншою мірою формується після оперативного втручання. Внаслідок скидання ІЛ—2Р з поверхні активованих Т—лімфоцитів він з'являється у значній кількості в крові і негативно впливає на Т—лімфоцити [2].

Хірургічний стрес спричиняє запальну цитокінемію. Тривалий синтез великої кількості цитокінів зумовлює різні ускладнення, зокрема, пневмонію, абсцес черевної порожнини, сепсис. При хірургічному стресі виробляється оксид азоту (NO), при виникненні ускладнень його кількість у сироватці крові значно збільшується, поряд з цим на 3—тю і 7—му добу синхронно збільшується вміст ІЛ—6 [25].

Як правило, максимум імунодепресії практично за всіма параметрами імунної системи спостерігають на 2—гу добу після операції, залежно від її обсягу, стану хворого, її тривалість становить від 7 до 28 діб [5, 26, 27]. Однією з основних причин формування імунодефіцитного стану після оперативного втручання є порушення імунорегуляторних процесів, які відбуваються за участю Th1— і Th2—лімфоцитів. Перші синтезують цитокіни, що стимулюють клітинний імунітет — γ —інтерферон (ІФН— γ , ТНФ— α , ІЛ—1 β та ін.); інші — синтезують цитокіни, що стимулюють гуморальний імунітет (ІЛ—4, ІЛ—10 та ін.). Цитокіни, що синтезуються Th—1 лімфоцитами, пригнічують функцію Th2—лімфоцитів, і навпаки, ІФН— γ , ТНФ— α , ІЛ—1 β , а також ІЛ—12, який продукують макрофаги, є потужними активаторами Т—лімфоцитів і клітин фагоцитарної системи (як НГ, так і моноцитів/макрофагів). Їх антагоністами є ІЛ—4 і ІЛ—10, ці цитокіни пригнічують клітинний імунітет і, як наслідок, функціональну активність фагоцитарних клітин. В останні роки накопичені дані про існування додаткових специфічних субпопуляцій Т—лімфоцитів, насамперед, природних регуляторних CD4+ CD25+ і CD4+ Т—лімфоцитів—хелперів 3—го типу (Th3), що продукують інгібіторні цитокіни ІЛ—10 і трансмоделюючий фактор росту— β (ТФР— β) [28].

В нормі існує деякий баланс взаємодії між Th1—, Th2— і Th3—лімфоцитами. Проте, зміни їх активності під впливом будь—якої дії, включаючи хірургічну операцію, зумовлюють тяжкі розлади функціонування імунної системи в цілому [2].

На ранніх етапах операція спричиняє активацію Th2—лімфоцитів і синтез цитокінів, які справляють супресивний вплив на клітинний імунітет. Так, вже у 1—шу добу після холецистектомії відзначають збільшення вмісту ІЛ—2 [29], зменшення співвідношення γ —інтерферон продукуючих CD4+ Th1—лімфоцитів, яке відновлюється до його значень до операції на 7—му добу — за відсутності інфекційних ускладнень, за наявності інфекційних ускладнень — супресія зберігається [8].

У захисті організму від інфекції, особливо на початку її виникнення, провідну роль відіграють Th1—лімфоцити, моноцити/макрофаги й цитокіни, які продукують ці клітини [30]. Підвищення функціональної активності Th2 лімфоцитів зумовлює зниження функціональної активності Th1—лімфоцитів і, як наслідок, пригнічення функціональної активності фагоцитарних клітин. Вони забезпечують елімінацію умовно патогенних мікроорганізмів, які спричиняють гнійно—септичні ускладнення після операції [2].

Таким чином, підвищення функціональної активності Th2—лімфоцитів і зниження функціональної активності Th1—лімфоцитів є однією з основних причин виникнення хірургічних інфекцій. Проте, суттєве підвищення активності опозиційної субпопуляції Th1—лімфоцитів зумовлює інші, не менш тяжкі ускладнення. Ці клітини синтезують ІЛ—1 β і ФНП— α — основні чинники септичного шоку. Зниження функціональної активності Th2 лімфоцитів і рівня цитокінів є однією з провідних причин появи септичного шоку. Особливу роль відіграє ІЛ—10, який є найпотужнішим інгібітором синтезу макрофагами прозапальних цитокінів ІЛ—1 β і ФНП— α [31]. Після великої операції супресується потенціальна відповідь Th1—цитокінів без збільшення продукції Th2—цитокінів [32].

Вплив хірургічних втручань на імунорегуляторну ланку імунної системи, особливо на Th3 імунну відповідь, яка також здатна як пригнічувати, так і переключати імунну відповідь на Th1 або Th2 шлях, взаємодія Th3 з іншими ланками імунної системи недостатньо вивчені. В цілому вплив хірургічного втручання на імунну систему складний і багатогранний, його можна охарактеризувати більше як супресорний, проте, певною мірою, і як активаційний і прозапальний.

Таким чином, тяжка травма, як і хірургічне втручання, супроводжуються змінами співвідношення Th1/Th2 в бік Th2, внаслідок або збільшення кількості Th2—лімфоцитів [33, 34], або зниження рівня Th1—лімфоцитів [7, 35], або одночасного зниження рівня Th1— і підвищення рівня Th2—лімфоцитів [20, 36]. При цьому ступінь цих змін залежить від обсягу оперативного втручання. В той же час, вплив різних хірургічних втручань на імунну систему, Th1—, Th2—ланку не вивчений, можливо, він залежить також і від особливостей імунної системи хворого, його гено— та фенотипу, переважання Th1 чи Th2 імунної ланки, вродженого імунітету, особливості експресії TLR рецепторів, фагоцитарної активності клітин вродженого імунітету.

ЛІТЕРАТУРА

1. Нильсен Б. Миниинвазивная хирургия: воздействие на иммунную систему / Б. Нильсен // Эндоск. хирургия. — 2005. — № 6. — С. 37 — 42.
2. Immunotherapy of infections postoperative complications with glucosaminylmuramyl dipeptide / R. Haitov, B. V. Pinegin, A. A. Butakov, T. M. Andronova // Immunotherapy of Infections; ed. N. Masihi. — New York; Basel; Hong Kong: Marcel Dekker Inc., 1994. — P. 205 — 211.
3. Соловьев Г. М. Иммунокоррекция, профилактика и лечение гнойно-септических осложнений в кардиохирургии / Г. М. Соловьев, И. В. Петрова, С. В. Ковалев. — М., 1987. — 90 с.
4. Halothane, surgery, immunosuppression and artificial pulmonary metastases / J. Landy, E. J. Lovett, S. Hamilton, P. Conran // Cancer. — 1978. — Vol. 41, N 3. — P. 827 — 830.
5. The influence of surgical operations on components of the human immune system / T. W. Lennard, B. K. Shenton, A. Borzotta [et al.] // Br. J. Surg. — 1985. — Vol. 72, N 10. — P. 771 — 776.
6. Immunodepression after major surgery in normal patients / M. S. Slade, R. L. Simmons, E. Yunis, L. J. Greenberg // Surgery. — 1975. — Vol. 78, N 3. — P. 363 — 372.
7. Gryglewski A. Immunological aspects of trauma / A. Gryglewski, P. Majcher, M. Szczepanik // Postepy Hig. Med. Dosw. (Online). — 2006. — N 60. — P. 192 — 200.
8. Surgical influence on Th1/Th2 balance and monocyte surface antigen expression and its relation to infectious complications / H. Tatsumi, H. Ura, S. Ikeda [et al.] // World J. Surg. — 2003. — Vol. 27, N 5. — P. 522 — 528.
9. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. — К.: Полиграф плюс, 2006. — 481 с.
10. Белецкий С. М. Эффект хирургии на фагоцитарную систему больных / С. М. Белецкий // Хирургия. — 1985. — № 2. — С. 92 — 94.
11. Факторы местной защиты легких и клеточный иммунитет у больных до и после торакальной операции / Л. И. Винницкий, В. Х. Тимербаев, Л. И. Визигина [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 1996. — № 3. — С. 18 — 21.
12. Отечественный иммуномодулятор нового поколения ликолипид в комплексном лечении и профилактике инфекционных осложнений в хирургической практике / Л. И. Винницкий, К. А. Бунятян, Б. В. Пинегин [и др.] // Вестн. РАМН. — 1997. — № 11. — С. 46 — 48.
13. Saba T. M. Surgical stress and reticuloendothelial function / T. M. Saba, N. R. Di Luzio // Surgery. — 1996. — Vol. 65. — P. 801 — 807.
14. Ryhanen P. Decreased expression of class II major histocompatibility complex (MHC) molecules on monocytes is found in open-heart surgery related immunosuppression / P. Ryhanen, H. M. Surcel, J. Ilonen // Acta Anaesthesiol. Scand. — 1991. — Vol. 35, N 5. — P. 453 — 456.
15. Abdominal surgical interventions: local and systemic consequences for the immune system—a prospective study on elective gastrointestinal surgery / D. Decker, R. Tolba, W. Springer [et al.] // J. Surg. Res. — 2005. — Vol. 126, N 1. — P. 12 — 18.
16. Травма: воспаление и иммунитет / Н. М. Калинина, А. Е. Сосюкин, Д. А. Воложанин [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 28 — 35.
17. Lymphocyte subpopulations after extensive small bowel resection in the rat / M. J. Barrena, I. Eizaguirre, P. Aldazabal [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 1995. — Vol. 30, N 10. — P. 1447 — 1449.
18. Lymphocyte function in anergic patients / H. N. Roge, N. V. Christon, O. Bubenick [et al.] // Clin. Exp. Immunol. — 1982. — Vol. 47. — P. 151 — 161.
19. Duration of postoperative immunosuppression assessed by repeated delayed type hypersensitivity skin tests / J. H. Hammer, H. J. Nielsen, F. Moesgaard, H. Kehlet // Eur. Res. — 1992. — Vol. 24. — P. 133 — 137.
20. Trauma — hemorrhage causes prolonged depression in cellular immunity / R. Zellweger, A. Ayala, C. M. DeMaso, I. H. Chaudry // Shock. — 1995. — Vol. 4. — P. 149 — 153.
21. Regulation of perioperative immunological changes following laparotomy: effects of biological response modifier (BRM) on surgical stress / M. Ooshiro, Y. I. Sugishita, H. Tanaka [et al.] // Immun. Lett. — 2004. — Vol. 93, N 1. — P. 33 — 38.
22. Early IL—2/sIL—2R surge following surgery leads to temporary immune refractoriness / N. Lahat, R. Shtiller, A. Y. Zlotnick, G. Merin // Clin. Exp. Immunol. — 1993. — Vol. 92, N 3. — P. 482 — 486.
23. Neopterin and interleukin 2 soluble receptors as biochemical markers of cellular immune response to surgical trauma / G. Delogu, G. Reale, G. G. Marchei [et al.] // Ann. Ital. Chir. — 1992. — Vol. 63, N 3. — P. 359 — 362.
24. Effect of surgical stress on immune function in patients with urologic cancer / Y. Mizutani, T. Terachi, Y. Okada, O. Yoshida // Int. J. Urol. — 1996. — Vol. 3, N 6. — P. 426 — 434.
25. Hirabayashi N. Nitrite/nitrat oxide and cytokines changes in patients with surgical stress / N. Hirabayashi, H. Tanimura, H. Yamaue // Dig. Dis. Sci. — 2005. — Vol. 50, N 5. — P. 893 — 897.
26. Correlation between anergy and a circulating immunosuppressive factor following major surgical trauma / G. A. McLoughlin, A. V. Wu, I. Saporoschetz [et al.] // Ann. Surg. — 1979. — Vol. 190, N 3. — P. 297 — 304.
27. Effects of operation on immune response in cancer patients: sequential evaluation of in vitro lymphocyte function / J. A. Roth, S. H. Golub, E. A. Grimm [et al.] // Surgery. — 1976. — Vol. 79, N 1. — P. 46 — 51.
28. Buckner J. H. Regulating the immune system: the induction of regulatory T—cells in the periphery / J. H. Buckner, S. F. Ziegler // Arthritis Res. Ther. — 2004. — Vol. 6, N 5. — P. 215 — 222.
29. Surgical stress induces a shift in the type—1/type—2 T—helper cell balance, suggesting down—regulation of cell—mediated and up—regulation of antibody—mediated immunity commensurate to the trauma / D. Decker, M. Schondorf, F. Bidlingmaier [et al.] // Surgery. — 1996. — Vol. 119, N 3. — P. 316 — 325.
30. Inhibition of the defense system stimulating interleukin—12 interferon—gamma pathway during critical illness / W. Ertel, M. Keel, R. Neidhardt [et al.] // Blood. — 1997. — Vol. 89, N 5. — P. 1612 — 1620.
31. Interleukin—10 attenuates the release of proinflammatory cytokines but depresses splenocyte functions in murine endotoxemia / W. Ertel, M. Keel, U. Steckholzer [et al.] // Arch. Surg. — 1996. — Vol. 131, N 1. — P. 51 — 56.
32. Major surgery suppresses maximal production of helper T—cell type 1 cytokines without potentiating the release of helper T—cell type 2 cytokines / R. Berguer, N. Bravo, M. Bowyer [et al.] // Arch. Surg. — 1999. — Vol. 134, N 5. — P. 540 — 544.
33. Cytokines and transcription factors that regulate T helper cell differentiation: new players and new insight / D. Agnello, C. S. Lankford, J. Bream [et al.] // J. Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 23, N 3. — P. 147 — 161.
34. Bartram C.R. Molecular genetic aspects of myelodysplastic syndromes / C.R. Bartram // Hematol. Oncol. Clin. N. Am. — 1992. — Vol. 6, N 3. — P. 557—570.
35. Mosmann T. R. Differentiation and functions of T cell subsets / T. R. Mosmann, L. Li, H. Hengartner // Ciba Found. Symp. — 1997. — N 204. — P. 148 — 154.
36. Molecules associated with human Th1 or Th2 cells / F. Annunziato, G. Galli, L. Cosmi [et al.] // Eur. Cytokine Netw. — 1998. — Vol. 9, N 3. — P. 12 — 16.

