

верно снижался процент фагоцитирующих нейтрофилов по сравнению с обеими группами ($p < 0,05$), наблюдалась тенденция к уменьшению фагоцитарного числа. В НСТ тесте выявлена тенденция к повышению активированного показателя ($45,33 \pm 4,62$ ед. опт. пл.) по сравнению с дооперационным уровнем ($40,27 \pm 3,70$ ед. опт. пл.) и послеоперационным уровнем у больных 1 группы ($42,91 \pm 3,14$ ед. опт. пл.). Намечалась тенденция и к увеличению фагоцитарного резерва по сравнению с дооперационным уровнем ($1,06 \pm 0,03$ против $1,01 \pm 0,07$ соответственно).

Заключение: Результаты исследования показали, что у кардио-хирургических пациентов уже непосредственно перед операцией имеются изменения в составе иммунокомпетентных клеток, что отражает напряженность работы системы иммунитета, а именно, активацию цитотоксических механизмов её реагирования, и готовность клеток к апоптотическим сигналам. Истощаются резервные возможности механизмов кислородзависимой бактерицидности фагоцитирующих клеток. Имеет место дисбаланс в работе гуморального звена, проявляющийся в снижении IgG, на фоне увеличения В-лимфоцитов. При ретроспективном анализе иммунного статуса у больных с гнойно-септическими осложнениями до операции отмечены наиболее выраженные изменения в работе клеточного и гуморального звеньев иммунитета, заключающиеся: в снижении абсолютного количества лимфоцитов, CD3, CD4 – клеток, в более выраженном снижении ИРИ и уровня Ig G, при сравнении с группой без осложнений. Указанные изменения иммунного статуса кардиохирургических пациентов, усугубляющиеся влиянием оперативного вмешательства, могут приводить, при воздействии дополнительной антигенной нагрузки, к развитию гнойно-септических осложнений. Наше исследование показало, что в случае развития осложнений, восстановления клеточного состава иммунной системы не происходит, при этом, наоборот усугубляется напряжение иммунной системы, что проявляется в увеличении уровня натуральных киллеров, клеток с рецепторами к активационным молекулам. Увеличение клеток с рецептором к молекуле апоптоза объясняет более значительное уменьшение Т-хелперов у пациентов с осложнениями, в результате вероятного ухода клеток в апоптоз. Продолжающийся дисбаланс в работе гуморального звена иммунитета у больных с осложнениями ведет к нарушению элиминации патогена из организма.

Вышеуказанные изменения в системе иммунитета у кардиохирургических пациентов требуют дополнительного выявления факторов риска возникновения послеоперационных осложнений и профилактического назначения иммуномодулирующей терапии.

Выводы:

1. У пациентов с АКШ без развития послеоперационных осложнений, до операции, выявляется напряжение как клеточного, так и гуморального звена иммунной системы, проявляющееся: увеличением абсолютных значений Т-цитотоксических клеток, В-лимфоцитов, натуральных киллеров, клеток с рецепторами к молекулам адгезии и к IL - 2; снижением иммунорегуляторного индекса на фоне повышения готовности иммунокомпетентных клеток к апоптозу;

истощением кислородзависимых механизмов бактерицидности фагоцитов. В послеоперационном периоде зафиксирована тенденция к уменьшению напряженности и нормализации работы иммунной системы.

2. В группе больных с послеоперационными гнойно-септическими осложнениями уже до операции отмечено уменьшение абсолютного количества лимфоцитов, CD3, CD4 – клеток, более выраженное снижение иммунорегуляторного индекса и уровня Ig G. После операции указанные нарушения становятся более выраженными, не происходит снижения напряженности иммунной системы, при этом возрастает готовность клеток к апоптозу.

3. Выявленные нарушения позволяют прогнозировать развитие осложнений и требуют проведения иммунокоррекции.

ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНЬЮ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ ОПЕРАЦИИ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Турмова Е.П., Силаев А.А. *,

Волков В.В. *, Маркелова Е.В., Андреев Д.Б.*.

Филиал ГУНИИКИ Дальневосточного научного центра СО РАМН, Владивосток

**Филиал ГУНИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, Владивосток*

ГОУ ВПО Владивостокский Государственный Медицинский Университет

Доказано, что атеросклероз является следствием хронического воспаления сосудистой стенки, подобного реакции гиперчувствительности замедленного типа. Многими авторами отмечено, что у больных со стенокардией претерпевает изменения цитокиновый профиль: отмечается увеличение уровней провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , а у больных с гемодинамическим выраженными стенозами – снижение интерлейкина-2. Известно, что провоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-12, IL-6, IL-8, IFN- γ , TNF- α запускают и формируют воспалительную реакцию, обеспечивая неспецифическую противомикробную защиту, эффективность детоксикационной функции лимфоидного аппарата, стимулируют развитие специфического иммунного ответа и процессы репарации в поврежденных тканях. При этом чрезмерная активность провоспалительных цитокинов может привести к развитию тяжелых септических состояний, шоку и органной недостаточности, а недостаточность их продукции, в результате включения механизмов негативного контроля системной воспалительной реакции (провоспалительные цитокины, глюкокортикоиды), приводит к иммуносупрессии и осложненному течению хирургической инфекции. Однако в литературе недостаточно данных, характеризующих состояние иммунной системы пациентов с тяжелой степенью ишемической болезни сердца непосредственно перед операцией АКШ. Стрессовое воздействие, обусловленное предстоящей операцией, не может не отразиться на работе иммун-

ной системы, и без того претерпевающей изменения, у этой категории больных. Изучение иммунного и цитокинового статуса перед операцией, представляется актуальным в медицинском и экономическом плане, т. к. позволяет вовремя выявить нарушение функционирования иммунной системы и предотвратить развитие воспалительных осложнений, путем грамотного и обоснованного назначения иммунотерапии. По данным разных авторов, на долю пневмоний и плевритов в кардиохирургии приходится наибольший процент осложнений, в связи с негативным влиянием искусственного кровообращения, развитием постперфузионного синдрома, длительным проведением ИВЛ, а также топографической близостью операционного поля.

Целью нашего исследования явилось: оценить роль изменений секреции ключевых цитокинов ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12p70, ИЛ-12p40 у пациентов с тяжелой степенью атеросклеротического поражения коронарного русла перед проведением АКШ. Содержание цитокинов исследовали у 30 пациентов непосредственно перед проведением аортокоронарного шунтирования: из них мужчин - 27 (90%), женщин - 3 (10%), в возрасте от 35 до 65 лет ($53,21 \pm 1,03$). У всех больных имелось выраженное атеросклеротическое поражение коронарного русла и абсолютные показания к оперативной реваскуляризации миокарда. С учетом последующего ретроспективного анализа пациенты были разделены на две группы: 1 группа - без осложнений в течение послеоперационного периода - 18 чел. - (60%), 2-ю группу составили больные с послеоперационной инфекционно-воспалительной патологией (плевриты, пневмонии) 12 больных - (40%). Контролем служили 20 практически здоровых доноров.

Забор крови проводили в утренние часы непосредственно перед операцией и в динамике (1,5,10 сутки) после операции и определяли цитокины в сыворотке крови. Концентрацию ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12p70, ИЛ-12p40 определяли иммуноферментным методом с использованием реактивов «R & D diagnostics Inc». (США). Результаты исследований обрабатывали на компьютере с использованием пакета прикладной программы Statistica Excel 2000. Определяли среднюю арифметическую вариационного ряда (M), среднее квадратическое отклонение ($\pm \sigma$); среднюю ошибку средней арифметической ($\pm m$). Достоверность различий параметров определяли по критерию Стьюдента (t).

При исследовании уровней цитокинов до операции выявлено:

Сывороточный уровень ИЛ-2 в группе больных с последующими послеоперационными осложнениями превышал уровень здоровых людей ($p < 0,01$), а у больных с гладким течением послеоперационного периода, напротив, был ниже уровня здоровых доноров ($p < 0,01$) (табл. 1). Повышение уровня ИЛ-2 в 1 группе больных отражает процесс активации клеточного звена иммунной системы, проявляющуюся в стимуляции пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, повышении цитолитической активности НК - клеток и лимфокин-активированных клеток-киллеров, стимуляции пролиферации В-лимфоцитов и секреции иммуноглобулинов. А сниженный уровень в группе больных без осложнений соответствует литературным данным об угнетении секреции ИЛ-2 у пациентов с гемодинамически-выраженными стенозами сосудов атеросклеротического характера.

Таблица 1. Концентрация ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12p70, ИЛ-12p40 до операции у кардиохирургических больных.

Исследуемые	Уровень цитокинов $M \pm m$ (пг/мл)				
	ИЛ-2	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-12p70	ИЛ-12p40
Без осложнений (n-18)	0,28 \pm 0,01 **●●	41,54 \pm 8,49 ** ●●	7,61 \pm 1,29 ** ●●	4,86 \pm 2,82	52,12 \pm 21,22
С осложнениями (n-12)	4,76 \pm 1,54 ** ●●	93,11 \pm 4,26 ** ●●	73,56 \pm 7,81 ** ●●	1,45 \pm 0,61 **	28,46 \pm 6,02 **
Здоровые доноры (n-20)	0,33 \pm 0,02	13,4 \pm 1,44	14,14 \pm 0,80	7,44 \pm 0,72	57,58 \pm 10,95

Примечание: * - здесь и далее - различие статистически достоверно по сравнению с контролем ($p < 0,05$). ** - различие статистически достоверно по сравнению с контролем ($p < 0,01$). ● - различие статистически достоверно по сравнению с группой 2. (p<0,05). ●● - различие статистически достоверно по сравнению с группой 2. (p<0,01).

В обеих группах больных уровень ИЛ - 8 достоверно превышал контрольный: у больных без осложнений он был выше в 3, а с осложнениями в 18 раз ($p < 0,001$). (табл.1). Это отражает моноцитарно-

макрофагальную активность в секреции данного цитокина, стимуляцию направленной миграции нейтрофилов, эозинофилов и базофилов в очаг воспаления, повышенную продукцию нейтрофилами супероксид-

ного аниона, и, возможно, усиление ангиогенеза, за счет повышения пролиферации эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток. Однако чрезмерное повышение IL-8 у пациентов с прогнозируемыми осложнениями подтверждает данные многих исследователей об участии данного цитокина в патогенезе легочных повреждений.

Было выявлено, что у больных с послеоперационными легочными осложнениями уровень IL-10 достоверно превышал показатель практически здоровых доноров, в отличие от больных без развившихся осложнений, где уровень IL-10 до операции был пониженным ($p < 0,01$) (табл. 1).

Многими исследователями доказано, что активация продукции IL-10 и смещение баланса в сторону Th2 может быть обусловлена действием эндотоксина; выбросом катехоламинов и глюкокортикоидов, как ответной реакцией на стресс, индуцированный травмой, хирургическим вмешательством или бактериальной агрессией. Сниженный уровень IL-10 может быть обусловлен повышенной секрецией T-лимфоцитами IFN- γ .

Повышение IL-10, вероятно свидетельствует об ауторегуляции повышенной выработки провоспалительных цитокинов и комплексов антиген-антитело. Но при значительном увеличении секреции IL-10 происходит одновременное подавление синтеза и секреции цитокинов Th-1-лимфоцитами, активированными моноцитами и NK-клетками, а также уменьшение продукции антител плазматическими клетками. Эти изменения приводят к нарушению клеточного иммунного ответа, угнетению запуска классического пути активации системы комплемента комплексом антиген-антитело и подавлению полноценной элиминации патогена из организма у пациентов с осложнениями. Доказано, что повышенная чувствительность Th-1-клеток к негативной регуляции IL-10 связана с их зависимостью от паракринной дифференцировки IL-12, продукцию которого ингибирует IL-10.

Значения IL-12p70 и IL-12p40 были достоверно снижены в группе больных с послеоперационными легочными осложнениями ($p < 0,01$ и $p < 0,05$), а у пациентов с гладким течением характеризовались лишь незначительным снижением. Известно, что IL-12 – гетеродимер, который состоит из двух ковалентно (дисульфидно) связанных полипептидных цепей: тяжелой- 40кД и (p40) и легкой 35 кД (p35). Биологической активностью, способностью индуцировать сигнал активации обладает только димер (p70), а p40 является естественным антагонистом IL-12, особенно в случае его димеризации в гомодимер (p40)₂ под влиянием воспалительных стимулов (ЛПС и др.), при этом он способен связываться с рецептором IL-12, но при этом не проявлять биологической активности. IL-12 является ключевым цитокином для усиления клеточно-опосредованного иммунного ответа и инициации эффективной противомикробной защиты, против вирусов, бактерий, грибов и простейших. Протективные эффекты IL-12 при инфекциях опосредованы IFN- γ - зависимыми механизмами: усиленной продукцией NO и T-клеточной инфильтрацией, усилением экспрессии адгезивных молекул и продукции хемоки-

нов, стимуляцией цитотоксической активности NK и ЦТЛ.

У пациентов с осложнениями угнетение секреции ИЛ – 12p70 вероятнее всего опосредовано повышенной выработкой его физиологического антагониста IL-10, ингибирующего продукцию IFN- γ и весь Th-1 ответ (табл. 1).

При оценке соотношения IL-12p70/IL-12p40 нами установлено, что в группе больных с осложнениями антагонистическое влияние IL - 12p40 в отношении IL- 12p70 было более выраженным. Коэффициент IL-12p70/IL-12p40 в группе с осложнениями = 0,01, в группе больных без осложнений = 0,06; у здоровых людей = 0,12 ($p < 0,05$).

Выводы:

1. Выявлена дисрегуляция в цитокиновом статусе перед операцией АКШ в обеих группах больных: В группе с последующим гладким послеоперационным периодом отмечается снижение в сыворотке крови уровней IL-2 и IL-10 и увеличение IL-8. У больных с послеоперационными воспалительными легочными осложнениями перед операцией зафиксировано повышение в сыворотке крови перед операцией уровней IL-2, IL-10, чрезмерное увеличение уровня IL-8, а также, снижение соотношения IL12-p70 и IL-12p40, что может служить признаком неблагоприятного послеоперационного прогноза.

2. Нарушения цитокинового статуса у пациентов с тяжелой степенью атеросклеротического поражения коронарного русла перед операцией определяют необходимость профилактического назначения иммунотропной терапии.

ВЛИЯНИЕ ЭКЗАМЕНАЦИОННОГО СТРЕССА НА ВЕГЕТАТИВНЫЕ ИНДЕКСЫ У АБИТУРИЕНТОВ И СТУДЕНТОВ

Фомягина Н.В., Свешников А.А.

Шадринский государственный педагогический институт

В настоящее время постоянное внимание уделяется различным аспектам воздействия на человека экзаменационного стресса. В частности, изучаются механизмы стрессовых реакций, индивидуальные особенности экзаменационного стресса (Ж.В. Голикова, В.В. Стрелец, 2004). Цель наших исследований состояла в сравнительной оценке изменений вегетативных индексов у абитуриентов и студентов во время экзаменационных сессий. Всего под наблюдением находились 200 абитуриентов (100 юношей и 100 девушек) и такое же количество студентов 1-2 курсов в возрасте 17-19 лет. У них измеряли кровяное давление, частоту пульса и дыхания до экзаменов, перед заходом в комнату, где проходил экзамен по специальности и сразу после сдачи экзамена. Расчет вегетативных индексов и обработка результатов производилась на компьютере по специально составленной программе. Через 2 месяца поступившие в институт абитуриентки, а также те, кто уже учился на 1-2 курсах, заполняли анкету для оценки состояния менструального цикла, который чувствителен к напряжению психики во время экзаменов.