

УДК: 612.017.1; 617.7-001.5

Динамика показателей клеточного иммунитета при посттравматическом увеите

З.Х.Дикинов¹, М.Т.Абидов²¹Медицинский факультет Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М.Бербекова, Нальчик, Россия;²Центр современной медицины Московской академии рынка труда и информационных технологий, Москва, Россия

Dynamics of the cellular immunity parameters in post-traumatic uveitis

Z.H. Dikinov¹, M.T. Abidov²¹Medical Faculty of H.M. Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia; ²Modern Medicine Center of Moscow Academy of Labor Market and Information Technologies

Аннотация

Исследована динамика показателей клеточного иммунитета у пациентов с проникающей травмой глаза. При неосложнённом течении посттравматического периода установлено снижение функциональной активности нейтрофилов и общего числа лимфоцитов, в том числе их CD3+, CD4+ и CD8+ субпопуляций. У больных с инфекционными осложнениями количество CD4+ клеток снижалось в большей степени. Кроме того, выявлены различия в динамике числа CD22+ клеток в зависимости от характера течения посттравматического периода.

Ключевые слова

Посттравматический увеит, нейтрофилы, миелопероксидаза, субпопуляции лимфоцитов

Послеоперационный период у больных с проникающими травмами глаза (ПТГ) часто осложняется развитием внутриглазного воспаления, связанного либо с прямым заносом инфекции внутрь глазного яблока, либо с аутоиммунными процессами вследствие нарушения гематофтальмического барьера. Аутоиммунные реакции играют существенную роль в поражении сосудистой оболочки глаза и при инфекционном генезе посттравматического увеита. Воспаление увеального тракта является основной причиной субатрофии и атрофии глазного яблока и посттравматической энуклеации.

Summary

The dynamics of cellular immunity parameters has been investigated in patients with penetrating eye injury. In uncomplicated course of post-traumatic period, the reduction in the functional activity of neutrophils and decrease of total lymphocytes number including their CD3+, CD4+ and CD8+ subpopulations were found. In patients with infectious complications, the amount of CD4+ cells decreased to a greater extent. Furthermore, there were differences in the dynamics of CD22+ cell number depending on the character of post-traumatic period.

Keywords

Post-traumatic uveitis, neutrophils, myeloperoxidase, lymphocyte subpopulations

Локальные расстройства иммунорегуляторных механизмов, сопровождающиеся избыточной продукцией провоспалительных медиаторов при эндогенных и посттравматических увеитах [1,2], в значительной степени отражают системные иммунные нарушения. На экспериментальных моделях и у больных увеитом установлен количественный и функциональный дисбаланс субпопуляций CD4+ клеток, проявляющийся поляризацией дифференцировки посттравматических Т-клеток-предшественников в направлении Т-хелперов 1 типа (Th1) и снижением активности регуляторных Т-клеток [3,4,5].

В этой связи выявление особенностей со-

стояния клеточного иммунитета в послеоперационном периоде больных ПТГ представляется весьма актуальной и практически востребованной задачей, решение которой облегчит поиск перспективных подходов целенаправленной коррекции системных иммунных расстройств для предотвращения/комплексного лечения посттравматического увеита.

Материалы и методы исследования

Обследовано 120 больных (96 мужчин и 24 женщины) с ПТГ различной локализации, госпитализированных в глазное отделение Республиканской клинической больницы (Кабардино-Балкарская Республика, г. Нальчик). Из этих больных для изучения динамики показателей клеточного иммунитета отобрана группа из 93 человек с острыми посттравматическими увеитами различной локализации в возрасте от 15 до 70 лет. У большинства больных травма имела бытовую или криминальную природу. У 46 человек развивалась внутриглазная инфекция, у 47 – посттравматический период протекал без инфекционных осложнений.

61% пациентов с неосложненной ПТГ поступили в 1-е сутки после травмы, 35% – на 2-3-е сутки, 4% – на 4-е сутки. У 23 человек (48,6%) наблюдались роговичные ранения, у 24 (32,4%) – роговично-склеральные, у 14 (18,9%) – склеральные.

67% пациентов с осложненным течением посттравматического периода госпитализированы в 1-е сутки после ранения, 20% – на 2-3-е сутки, 13% – на 4-е сутки. Роговичная локализация ПТГ отмечена у 11 человек (23,9%), роговично-склеральная – у 27 (58,7%), склеральная – у 7 (15,2%) и сквозная – у 1 (2,2%).

Степень тяжести ПТГ определяли, как описано в работе [6]. Активность воспалительного процесса представляли как общую суммарную оценку основных проявлений этого процесса [2].

Исследование параметров клеточного иммунитета проводили в 1-3-е сутки после первичной хирургической обработки (ПХО) раны, затем на 8-10-е сутки, 14-16-е сутки, через 1 месяц и через 3 месяца на базе иммунологической лаборатории Республиканского центра борьбы со СПИДОМ и инфекционными заболеваниями Минздрава Кабардино-Балкарской Республики (г. Нальчик).

Нейтрофильные гранулоциты выделяли из периферической крови по методу [7]. Для оценки функционального состояния активности этих клеток использовали спонтанный НСТ-тест [8]. Активность миелопероксидазы нейтрофильных

гранулоцитов определяли по методу [9].

Количественную оценку Т-лимфоцитов и их субпопуляций проводили, как описано Земсковым А.М. и соавторами [10].

Для выявления референсных значений исследуемых показателей изучены образцы крови 40 здоровых студентов медицинского факультета КБГУ им. Х.М. Бербекова в возрасте от 17 до 25 лет.

Полученные данные обрабатывали согласно общепринятым методам статистической обработки [11] с помощью программы STATGRAF и представляли в виде средней \pm стандартное отклонение. Межгрупповые сравнения проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента для нормально распределенных показателей и непараметрических критериев Манна-Уитни и Вилкоксона для распределений, отличных от нормального. Различия считали значимыми при $p < 0.05$. Связь между нормально распределенными количественными показателями и ее направленность оценивали, используя коэффициент корреляции Пирсона. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена рассчитывали при анализе связи переменных с ненормальным распределением.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди обследованных пострадавших с неосложненным течением ПТГ у 10 больных (13,52%) отмечена травма легкой степени, у 30 (40,54%) – средней тяжести, у 34 (45,9%) – тяжелой степени. У пациентов с осложненным течением ПТГ травм легкой степени не было, травмы средней тяжести выявлены у 12 больных (26%), тяжелые – у 34 (74%).

Резкое снижение зрения отмечено у 83 пациентов (89%). Внутриглазные инородные тела обнаружены у 62 больных (67%), повреждение хрусталика – 60 (65%), выпадение и ущемление внутренних оболочек глаза – 52 (56%), гифема различной степени выраженности – 48 (52%), гемофтальм – 26 (28%), отслойка сетчатки – 6 (6,5%). У 35 (38%) пациентов при поступлении выявлены признаки раневой инфекции: инфильтрация краев раны, опалесценция влаги передней камеры, гипопион, экссудат на радужке, в передней камере и стекловидном теле.

Всем больным в экстренном порядке при поступлении проводили первичную хирургическую обработку (ПХО) под местной или общей анестезией. Повторные оперативные вмешательства в ранние сроки после ПХО выполнены 28 пациентам: по поводу набухающего хрусталика

– 16 больным, вымывание гипопиона и введение антибиотиков в переднюю камеру – 8 пациентам, рассечение синехий или базальная иридэктомия – 3 больным, пломбировка склеры – 1 пациенту.

Воспалительный процесс в сосудистой оболочке достигал максимума к 7-10-м суткам после ПХО, при этом степень выраженности этого процесса зависела от характера течения посттравматического периода. У пациентов с неосложненным течением активность воспалительного процесса была наиболее выражена на 7-8-е сутки наблюдения и составляла в среднем 6,17 баллов. При осложненном течении острого посттравматического увеита наиболее выраженные воспалительные признаки (в среднем 10,35 баллов) проявлялись к 8-10-м суткам после ПХО.

У больных с неосложненным течением ПТГ показатели кислородзависимого метаболизма и микробицидной системы нейтрофилов снижались в первые дни после ПХО и достигали минимума на 8-10-е сутки наблюдения (табл. 1), что коррелировало с динамикой активности воспалительного процесса. Полное восстановление функциональных параметров нейтрофилов происходило только через 3 месяца наблюдения.

Функциональные дефекты гранулоцитов сопровождались умеренным лейкоцитозом.

Уже в первые дни после ПХО отмечали относительную лимфопению, к которой на 8-10-е сутки присоединялось снижение абсолютного числа лимфоцитов. Через 1 месяц относительные и абсолютные количественные показатели этой популяции лейкоцитов сохранялись на низком уровне и возвращались к норме только спустя 3 месяца наблюдения.

В течение первого месяца после ПХО у больных с ПТГ определяли снижение числа CD3+ Т-лимфоцитов и их основных субпопуляций, при этом соотношение CD4+ и CD8+ клеток возрастало примерно в полтора раза в раннем посттравматическом/послеоперационном периоде и возвращалось к референсным значениям через 1 месяц наблюдения. Количество CD22+ В-лимфоцитов после незначительной тенденции к повышению, отмеченной на 1-3-е сутки после ПХО, в дальнейшем уменьшалось, хотя степень этого снижения уступала таковой Т-лимфоцитов и их субпопуляций.

При осложненном течении ПТГ изменения функциональных показателей нейтрофилов, числа лимфоцитов и их субпопуляций (табл. 2) в целом подчинялись тем же закономерностям, что и у больных с неосложненной ПТГ, однако

Таблица 1. Динамика системных иммунологических показателей у больных с неосложненным течением ПТГ

Показатель	Норма	Время после первичной хирургической обработки по поводу ПТГ			
		1-3-е сутки	8-10-е сутки	1 месяц	3 месяца
Миелопероксидаза нейтрофилов (Ед)	240±35	182±32*	110±24*	159±21*	220±48
НСТ-тест (Ед)	12.0±2.4	9.2±2.1*	6.4±1.8*	8.8±1.9*	11.4±2.0
Лейкоциты, тыс/мкл	6.42±0.81	7.60±1.26*	9.23±1.82*	8.49±1.69*	6.53±1.08
Лимфоциты, тыс/мкл	2.02±0.38	1.75±0.31	1.60±0.22*	1.52±0.31*	1.89±0.41
Лимфоциты, %	30.9±4.2	23.0±4.3*	17.4±2.5*	17.9±3.5*	29.3±5.2
CD3+ лимфоциты, клеток/мкл	1070±210	850±130*	630±120*	750±140*	900±220*
CD3+лимфоциты, %	54.3±10.4	48.5±6.8	39.4±6.2*	49.3±5.1	47.3±7.8
CD4+лимфоциты, клеток/мкл	713±73	651±89*	439±77*	470±59*	682±105
CD4+лимфоциты, %	36.1±5.3	37.4±4.5	27.5±3.6*	30.9±3.8*	35.8±4.4
CD8+лимфоциты, клеток/мкл	355±66	209±49*	157±45*	218±39*	342±64
CD8+лимфоциты, %	18.0±4.1	11.9±3.8*	9.8±2.6*	14.3±2.9*	17.9±3.1
CD22+лимфоциты, клеток/мкл	282±50	301±58	235±54*	220±42*	266±53
CD22+лимфоциты, %	14.3±2.5	15.2±2.9	14.7±3.1	14.5±2.5	14.1±1.9
CD4/CD8	2.0±0.5	3.1±0.4*	2.8±0.5*	2.2±0.3	2.0±0.4

Примечание: * – p<0.05 по сравнению с нормой

отмечены и определённые особенности.

Снижение активности миелопероксидазы нейтрофилов было более заметным и стойким, тогда как депрессия показателей кислородзависимого метаболизма этих клеток по данным спонтанного НСТ-теста была менее выраженной в сравнении с таковыми при неосложнённой ПТГ.

Заслуживает внимание значительное падение числа CD4+ клеток к 8-10-м суткам после ПХО при относительно стабильном количестве CD8+ лимфоцитов, что закономерно отражалось в снижении иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8). Число В-клеток уменьшалось только в течение первых дней наблюдения, с 8-10-х суток после ПХО абсолютное количество этих клеток не отличалось от референсных значений, а относительное число даже превосходило норму.

Вышеописанное снижение показателей функциональной активности нейтрофилов у больных с ПТГ можно отчасти объяснить выходом не-

зрелых форм гранулоцитов в системную циркуляцию. Изменения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови говорит о преобладании расстройств Т-клеточного звена иммунитета, при этом у больных с осложнённым течением посттравматического периода в большей степени снижалось число CD4+ Т-хелперов/регуляторов.

Выявление ключевых особенностей иммунного статуса пациентов с ПТГ раскрывает возможности направленной регуляции иммунных реакций в комплексном лечении таких больных [12,13,14,15]. Коррекция наиболее значимых системных и местных иммунных нарушений может предотвратить или снизить выраженность не только инфекционных осложнений ПТГ, но и иммуно-опосредованного поражения сосудистой оболочки глаза [16].

Таблица 2. Динамика системных иммунологических показателей у больных с осложнённым течением ПТГ

Показатель	Норма	Время после первичной хирургической обработки по поводу ПТГ			
		1-3-е сутки	8-10-е сутки	1 месяц	3 месяца
Миелопероксидаза нейтрофилов (Ед)	240±35	159±31*	95±24*	123±20*	171±38*
НСТ-тест (Ед)	12.0±2.4	10.9±2.1	7.2±0.9*	8.5±1.7*	12.2±2.3
Лейкоциты, тыс/мкл	6.42±0.81	8.10±1.45*	10.43±1.52*	8.90±1.44*	7.08±1.37
Лимфоциты, тыс/мкл	2.02±0.38	1.72±0.42*	1.49±0.28*	1.45±0.29*	1.64±0.34*
Лимфоциты, %	30.9±4.2	20.9±3.6*	14.3±3.0*	16.8±2.4*	23.0±4.1*
CD3+ лимфоциты, клеток/мкл	1070±210	990±230	720±100*	770±140*	860±160*
CD3+ лимфоциты, %	54.3±10.4	57.3±5.8	48.3±4.9	53.3±7.2	52.1±7.4
CD4+ лимфоциты, клеток/мкл	713±73	620±138*	395±49*	423±68*	575±104*
CD4+ лимфоциты, %	36.1±5.3	36.0±4.3	26.3±3.8*	28.9±4.2*	35.0±5.7
CD8+ лимфоциты, клеток/мкл	355±66	344±89	303±67	262±56*	295±51*
CD8+ лимфоциты, %	18.0±4.1	20.1±3.5	20.2±3.4	18.0±3.7	17.9±2.5
CD22+ лимфоциты, клеток/мкл	282±50	178±43*	320±71	283±55	277±61
CD22+ лимфоциты, %	14.3±2.5	10.6±2.2*	21.3±3.2*	19.3±3.7*	16.9±2.7*
CD4/CD8	2.0±0.5	1.8±0.4	1.3±0.4*	1.6±0.3*	1.9±0.4

Примечание: * – p<0.05 в сравнении с нормой

Литература

1. Дикинов З.Х. Молекулярные маркеры воспаления при эндогенном увеите. Иммунопатология, аллергол., инфектол. 2013; 3: 22-26.
2. Дикинов З.Х. Поиск надежных и информативных молекулярных маркеров воспаления при посттравматическом увеите. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2013; 3: 33-38.
3. Калюжин О.В., Дикинов З.Х., Евсегнеева И.В. Иммунные механизмы экспериментальных увеоретинитов. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2011; №1: 153-159.
4. Калюжин О.В., Дикинов З.Х., Евсегнеева И.В. Модели интраокулярного воспаления. Иммунопатология, аллергол., инфектол. 2011; 2: 14-19.
5. Caspi R.R. A look at autoimmunity and inflammation in the eye. J. Clin. Invest. 2010; 120 (9): 3073-3083.
6. Поляк Б.Л. Повреждения органа зрения. – Л., 1972.
7. Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1968; 97 (suppl): 77-89.
8. Gordon P.A., Stuart J., Lee T.R. et al. The cytocentrifuge NBT test. J. Clin. Pathol. 1975; 28 (8): 674-679.
9. Kitahara M., Simnonian Y., Eyre H.J. Neutrophil myeloperoxidase: a simple reproducible technique to determine activity. J. Lab. Clin. Med. 1979; 93: 232-237.
10. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология / Под ред. А.В. Караулова. – М.: Медицинское информационное агентство, 1999.
11. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. – М.: Издательство РАМН, 2000.
12. Абидов М.Т., Баштаненко А.Ф., Нелюбов М.В. и др. Регуляция иммунных реакций в лечении хронических и острых воспалительных заболеваний. Якутский медицинский журнал. 2004; 3 (7): 58-60.
13. Абидов М.Т., Калюжин О.В., Нелюбов М.В. Иммуноterapia острых и хронических воспалительных заболеваний. Terra Medica Nova. 2001; 2: 3-7.
14. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы. Терапевтический архив. 2013; 85 (11): 100-108.
15. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. – М.: МЦФЭР, 2007.
16. Дикинов З.Х. Местная локальная иммунокоррекция в сочетании с оксигенотерапией в лечении острых гнойных заболеваний сосудистой оболочки глаз. International Journal on Immunorehabilitation. 2003; 5 (2): 242.

Сведения об авторе:

Дикинов Залим Хасабиевич, кандидат мед. наук

Доцент кафедры общей хирургии с курсом глазных болезней Медицинского факультета Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова

Адрес: 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Инессы Арманд, д. 1.

E-mail: za2008@mail.ru

Поступила 11.12.2013 г.