

2. Судороги, как правило, носят фебрильный характер (у 70% больных), реже связаны с метаболическими нарушениями — гипокальциемией (у 30% больных).

3. Содержание фосфора, калия, натрия, хлоридов, глюкозы в спинно-мозговой жидкости больных с судорожным синдромом не отличается от содержания этих показателей у детей контрольной группы.

4. У больных с судорожным синдромом выявлены нарушения проницаемости ГЭБ для кальция, белка, альбумина, холестерина.

5. В СМЖ детей с судорожным синдромом обнаружено достоверное повышение содержание белка, альбумина и снижение уровня холестерина и кальция.

Л и т е р а т у р а

1. Анин А.Н. Особенности состояния гематоэнцефалического барьера у детей раннего возраста, страдающих фебрильными судорогами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2002. - 22 с.

2. Базарный В.В. Клиническая ценность исследования ликвора // Лабораторное дело. - 2005. - №5. - С. 26-32.

3. Бредбери М. Концепция проницаемости гематоэнцефалического барьера. - М.: Медицина, 1983. - 316 с.

4. Бургман Г.П., Лобнова Т.Н. Исследование спинно-мозговой жидкости. - М., 1998. - 76 с.

Координаты для связи с авторами: Макарова Т.Е. — e-mail: rec@ipkszh.khv.ru



УДК 616 - 002.365 : 612.017.1

А.Н. Емельянова, Ю.А. Витковский

ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНАЯ АДГЕЗИЯ И СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С БУЛЛЕЗНО-ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ РОЖИ

Читинская государственная медицинская академия, 672090, ул. Горького, 39-а, г. Чита

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что при роже ведущим патогенетическим звеном являются иммунные механизмы. Известно, что у больных с рожей развиваются нарушения клеточного и гуморального иммунитета по типу вторичного иммунодефицита [7, 8]. В месте с тем, нами не найдено сведений о содержании провоспалительных цитокинов и исследовании лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у больных с рецидивирующим течением буллезно-геморрагической формы рожи, хотя при многих заболеваниях изучаются межклеточные взаимодействия, в основе которых лежат механизмы сигнализации, опосредуемые медиаторами иммунного ответа. Известно, что адгезивные взаимодействия между тромбоцитами и лейкоцитами являются важными звеньями механизмов, обеспечивающих миграцию лейкоцитов в зону повреждения, а следовательно, воспаления и развития там иммунных и репаративных реакций [2-4, 9].

Изучение характера лейкоцитарно-тромбоцитарных контактов при роже представляется важным аспектом и может стать основой для разработки новых методов прогноза течения и лечения данного инфекционного заболевания.

Целью настоящей работы явилось исследование лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии и концентрации провоспалительных цитокинов у больных с буллезно-геморрагической формой рожи.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 15 больных (10 женщин и 5 мужчин) со средней степенью тяжести и 10 больных (6

женщин и 4 мужчин) с тяжелой степенью буллезно-геморрагической формы рожи в возрасте 45-55 лет. У всех больных диагностировано рецидивирующее течение заболевания с локализацией воспалительного процесса на нижних конечностях. Больные госпитализированы в течение первых суток с момента клинических проявлений болезни. У всех больных лабораторные исследования проводились до начала базисной терапии. Контрольная группа представлена 55 здоровыми лицами обоего пола в возрасте 45-55 лет.

Определение показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) осуществляли по методу Ю.А. Витковского и соавт. [2]. Свежую гепаринизированную кровь обследуемых больных наслаивали на градиент урографин-фиколл (плотность 1,077) и выделяли лимфоциты. Собирали интерфазное кольцо, содержащее клетки и кровяные пластинки, однократно промывали фосфатно-солевым буфером (рН 7,4) и центрифугировали при 1000 об./мин в течение 3-4 мин. Надосадочную жидкость сливали, осадок микроскопировали в камере Горяева. Подсчитывали число лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов на 100 клеток. Степень адгезии определяли как число кровяных пластинок, адгезированных на поверхности одного лимфоцита.

Определение концентрации интерлейкинов проводили методом ИФА с использованием реактивов ООО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента, и вычислен показатель достоверности различий. Обра-

ботка параметров выполнена с помощью программы Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Установлено, что у пациентов с буллезно-геморрагической формой рожи в 1 сут заболевания общее содержание лимфоцитов не имеет статистически значимых отличий от здоровых людей ($p>0,05$). Однако при этом значительно изменяются их функциональные характеристики. Так, у них существенно снижается способность лимфоцитов адгезировать на своей поверхности тромбоциты. Обнаружено, что у больных со средней степенью тяжести заболевания относительное число клеток, способных образовывать лимфоцитарно-тромбоцитарные агрегаты, снижается до $3,1\pm0,2\%$, а абсолютное — до $0,044\pm0,007\times10^9/\text{л}$, тогда как в контроле показатель ЛТА составлял $14,0\pm1,0$ и $0,69\pm0,02\times10^9/\text{л}$ соответственно ($p<0,001$). Подобные сдвиги выявлены и у больных с тяжелой формой рожи, относительное значение показателя ЛТА составило $2,8\pm0,2\%$, а абсолютное — $0,035\pm0,005\times10^9/\text{л}$ ($p<0,001$).

При роже падала также степень адгезии, снижаясь с $3,2\pm0,1$ в контроле до $1,2\pm0,05$ при средней степени тяжести заболевания и до $1,1\pm0,06$ при тяжелом течении болезни ($p<0,001$).

Одновременно с этим уже в ранние сроки у пациентов с рожой повышалось содержание провоспалительных цитокинов. Так, концентрация ИЛ-1 β поднялась с отметки $32,6\pm9,4$ пкг/мл у здоровых людей до $209,0\pm13,4$ пкг/мл у лиц с рожой средней степени тяжести и до $284,6\pm18,4$ пкг/мл при тяжелом течении ($p<0,001$).

Концентрация хемокина ИЛ-8 у больных с рожой средней степени тяжести достигала $342,7\pm23,5$ пкг/мл, а тяжелой — $235,7\pm19,2$ пкг/мл, тогда как в контроле составляла $25,9\pm4,2$ пкг/мл ($p<0,001$).

Содержание ФНО α также нарастало до $295,4\pm20,1$ пкг/мл при средней степени и до $345,5\pm26,8$ пкг/мл при тяжелом течении рожи против $25,9\pm4,2$ пкг/мл ($p<0,001$). Таким образом, при роже снижается способность лимфоцитов адгезировать тромбоциты и нарастает продукция провоспалительных цитокинов.

Известно, что лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия представляет собой одну из физиологических функций, присущих различным субпопуляциям лимфоцитов и реализуемых посредством адгезивных молекул. ЛТА обеспечивает миграцию клеток, следовательно, развитие иммунных реакций, воспаления, тромбоза [2, 12-14]. Лим-

Резюме

У больных с буллезно-геморрагической формой рожи изучена лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия и содержание провоспалительных цитокинов. У больных с буллезно-геморрагической формой рожи средней и тяжелой степени уменьшаются показатель и степень лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии на фоне высокого содержания ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО α . Показатель и степень лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии являются более выразительными свидетелями функции иммунокомпетентных клеток при роже по сравнению с изменением числа лимфоцитов. Более тяжелое течение заболевания сопровождается большими сдвигами параметров ЛТА.

Ключевые слова: рожа, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия, провоспалительные цитокины.

A.N. Emelyanova, Yu.A. Vitkovsky

LYMPHOCYTE-PLATELET ADHESION AND PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES CONTENTS IN PATIENTS WITH BULLOUS AND HEMORRHAGIC FORM OF ERYSIPELAS

Chita State Medical Academy, Chita

Summary

Lymphocyte-platelet adhesion and pro-inflammatory cytokines contents in patients with bullous and hemorrhagic form of erysipelas were studied. It was established that in patients the index and degree of lymphocyte-platelet adhesion decreased at high levels of pro-inflammatory cytokines, IL1 β , TNF α and IL8. The index and degree of lymphocyte-platelet adhesion are the most extent signs of the function of immunocompetent cells in comparison with count of lymphocytes in erysipelas. Severe course of erysipelas is accompanied with more marked changes in parameters of lymphocyte-platelet adhesion.

Key words: erysipelas, lymphocyte-platelet adhesion, pro-inflammatory cytokines.

Таблица 1

Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у больных с буллезно-геморрагической формой рожи (M $\pm$ m)

Наблюдаемые группы	Лимфоциты, абс. $\times 10^9/\text{л}$	ЛТА		Степень адгезии
		отн., %	абс. $\times 10^9/\text{л}$	
Здоровые (n=55)	2,04 $\pm$ 0,4	14,0 $\pm$ 1,0	0,69 $\pm$ 0,02	3,2 $\pm$ 0,1
Больные рожой: - средней степени тяжести (n=15)	1,42 $\pm$ 0,33 p>0,05	3,1 $\pm$ 0,2 p<0,001	0,044 $\pm$ 0,007 p<0,001	1,2 $\pm$ 0,05 p<0,001
- тяжелой степени тяжести (n=10)	1,26 $\pm$ 0,23 p>0,05	2,8 $\pm$ 0,2 p<0,001	0,035 $\pm$ 0,005 p<0,001	1,1 $\pm$ 0,06 p<0,001

Примечание. p — достоверность различий по сравнению со здоровыми.

фоцитарно-тромбоцитарная адгезия регулируется цитокинами и индукторами агрегации тромбоцитов [2, 5, 10, 11, 15]. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарного взаимодействия заключается в следующем. При повреждении тканей и сосудистой стенки нарушается целостность эндотелия и тем самым затрудняется экспрессия большинства молекул адгезии, в результате чего в зоне повреждения страдает кооперация и миграция клеток. В связи этим значительно расширяются функции тромбоцитов. В частности, благодаря ЛТА, лимфоциты, контактирующие с кровяными пластинками, адгезированными к субэндотелию, могут вступать во взаимодействие с коллагеновыми волокнами. Одновременно тромбоциты отчасти компенсируют недостающую антигенпрезентирующую функцию, утерянную в связи с повреждением эндотелия. При этом контакт лимфоцитов с кровяными пластинками усиливается за счет высвобождающегося из тромбоцитов ИЛ-1, стимулирующего функцию Th₁. Под воздействием ИЛ-1 индуцируется секреция ИЛ-2, стимулирующего Th₂ и NK-клетки. При этом ИЛ-2 является специфическим индуктором экспрессии ICAM-1, рецептор к которой

Таблица 2

**Содержание цитокинов у больных
с буллезно-геморрагической формой рожи (M±m)**

Цитокины	Здоровые, n=55	Степень тяжести	
		средняя, n=15	тяжелая, n=10
ИЛ-1β	32,6±9,4	209,0±13,4 p<0,001	284,6±18,4 p<0,001
ИЛ-8	25,9±4,2	342,7±23,5 p<0,001	235,7±19,2 p<0,001
ФНОα	12,3±2,1	295,4±20,1 p<0,001	345,5±26,8 p<0,001

Примечание. p — достоверность различий по сравнению с контролем.

располагается на мембране лимфоцита [2, 6]. Активированные лимфоциты усиленно адгезируют тромбоциты и, благодаря ретракции последних, продвигаются далее через поврежденную стенку сосудов в глубь поврежденного участка, где развивается иммунный ответ.

Однако известно, что среди провоспалительных цитокинов только ИЛ-1β способен активировать лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию [10, 11, 15]. У наблюдаемых больных следовало бы ожидать повышение показателя и степени ЛТА. Но при роже происходит обратная реакция — снижаются параметры ЛТА при нарастании продукции провоспалительных цитокинов. Это явление можно объяснить развитием феномена лейкоцитарной депрессии [1]. В механизме происхождения лейкоцитарной депрессии могут участвовать несколько факторов: генетический вариант сигнальных молекул или рецепторов к ним, гипосенсибилизация рецепторов, недостаточность внешнего сигнала, истощение клеток, связанное с высокой функциональной нагрузкой, избыточная продукция оксида азота и др. Особенно важная роль в этом принадлежит цитокинам. Ранее установлено, что феномен лейкоцитарной депрессии у больных проявлялся лишь в тех случаях, когда в крови одновременно резко повышались уровни ИЛ-1β и ИЛ-8. Известно, что ИЛ-1β является основным внутриклеточным индуктором синтеза мРНК для ИЛ-8 [1]. Вероятно, именно звено ИЛ-1β — ИЛ-8 при воспалительных процессах является ведущим в активации функций лейкоцитов, а при резком повышении концентрации этих цитокинов — в развитии лейкоцитарной депрессии. Указанный феномен отражает тяжесть патологического процесса.

Выводы

1. У больных с буллезно-геморрагической формой рожи средней и тяжелой степени уменьшаются показатель и степень лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии на фоне высокого содержания ИЛ-1β, ИЛ-8, ФНОα.

2. Показатель и степень лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии являются более выразительными свидетелями функции иммунокомпетентных клеток при роже по сравнению с изменением числа лимфоцитов. Более тяжелое течение заболевания сопровождается большими сдвигами параметров ЛТА.

Л и т е р а т у р а

1. Витковский Ю.А. Роль цитокинов в регуляции системы гемостаза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Чита, 1997. - 40 с.

2. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования // Иммунология. - 1999. - №4. - С. 35-37.

3. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии // Медицинская иммунология. - 2006. - Т. 8, №5-6. - С. 745-753.

4. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов с эндотелием и ДВС-синдром // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2006. - №1. - С. 15-28.

5. Витковский Ю.А., Солпов А.В., Кузник Б.И. Влияние цитокинов на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию // Медицинская иммунология. - 2002. - Т. 4, №2. - С. 135-136.

6. Витковский Ю.А., Солпов А.В., Шенкман Б.З. и др. Влияние интерлейкинов 1β, 2, 10 и 16 на взаимодействие лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов с экстрацеллюлярным матриксом // Иммунология. - 2006. - №3. - С. 141-143.

7. Гейниц А.В., Дербенев В.А., Толстых М.П. и др. Комплексное лечение рожи с использованием физических и физико-химических методов. - М.: Научный мир, 2005. - 102 с.

8. Емельянова А.Н. Влияние биорегулирующей терапии на состояние иммунитета и гемостаза при рожистом воспалении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Чита, 2000. - 20 с.

9. Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Солпов А.В. Адгезивные молекулы и лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия // Вестник гематологии. - 2006. - Т. 2, №2. - С. 42-55.

10. Солпов А.В. Влияние про- и противовоспалительных цитокинов на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию // Забайкальский медицинский вестник. - 2002. - №1. - С. 14-17.

11. Солпов А.В. Влияние цитокинов на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию // Тромбоз, гемостаз, реология. - 2002. - №1. - С. 34-36.

12. Shinkman B., Brill G., Solpov A. et al. CD4+ lymphocytes require platelet for adhesion to immobilized fibronectin in flow: Role of β₁, (CD29)-, β₂ (CD18) related integrins and non-integrin receptors // Cellular Immunology. - 2006. - Vol. 242, №1. - P. 52-59.

13. Solpov A., Shinkman B., Vitkovsky Yu. et al. Platelets enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: Role of platelet aggregation, integrins, and non-integrin receptors // Thrombosis and Haemostasis. - 2006. - Vol. 95. - P. 815-821.

14. Solpov A., Vitkovsky Y., Shinkman B. et al. Influence of Interleukins on CD 4+ T-lymphocyte Adhesion to extracellular matrix in Presence of Platelets under Flow Condition // Journal of Thrombosis and Haemostasis. - 2005. - Vol. 3, Suppl. 1. - P. 1762.

15. Vitkovsky Yu., Kuznik B., Solpov A. Cytokine influence on lymphocyte-platelet adhesion // Thrombosis and Haemostasis. - 2001. - Vol. 86, Suppl. 1. - P.2711.

Координаты для связи с авторами: Витковский Ю.А. — e-mail: yuvitkovsky@rambler.ru

