

8. Miller C. //J. Trauma. — 1981. — Vol. 21, N 8. — P. 677—679.  
9. Wolfe J.H.N., Wu A.O., O'Connor N.E. //Arch. Surg. — 1982. — Vol. 117, N 10. — P. 1266—1271.

#### LYMPHOCYTIC DEHYDROGENASES AND IMMUNOLOGIC REACTIVITY IN CHILDREN WITH LOCOMOTOR SYSTEM INJURIES

V.N. Merkulov, V.M. Shichthenko, V.I. Govallo, S.A. Kolesnikov, G.P. Gorokhova, V.T. Stuzhina, A.I. Dorokhin, O.G. Sokolov, I.M. Arkhipova

Immunologic reactivity was evaluated in 141 children between the ages of 6 and 15 with acute locomotor system trauma and its sequela. In 107 cases there were inflammatory complications of varying degrees in post-traumatic/operative periods. Dynamics of succinic and  $\alpha$ -glycerophosphate dehydrogenases was studied, along with other parameters of immune competence. Inflammatory complications were associated with a decrease in lymphocytic dehydrogenase activity. There was also a correlation between the indices of immune reactivity and the status of the lymphocytic dehydrogenase enzymes. Metabolic medication maintained dehydrogenase activity and decreased the risk of post-traumatic and post-operative inflammatory complications.

© В.И. Говалло, 1997

В.И. Говалло

#### ЛОКАЛЬНАЯ ИММУНОСУПРЕССИЯ КАК ФАКТОР САМОПОДДЕРЖАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ОЧАГА

Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва

К настоящему времени накопились данные о том, что сопротивляемостью обладает не только организм, но и некоторые патологические структуры. В естественных условиях это эмбрион, защищающий себя от атаки материнских лимфоцитов. Иммунологический щит имеют и клетки злокачественных опухолей. При политравме активируется целый ряд механизмов, угнетающих резистентность организма. Это и разнообразные клетки-супрессоры, и сывороточный супрессорный полипептид. Эндогенная иммуносупрессия еще более выражена при послеоперационных гнойных осложнениях. Выдвигается гипотеза о самостоятельной супрессорной активности патологического очага, противостоящей защитным силам хозяина, обсуждаются возможные меры преодоления возникающих искажений иммунитета при политравме.

Принято считать, что иммунитет — это способность организма защищаться от белков иного генетического происхождения. Так обстоит дело с противомикробным и трансплантацион-

ным иммунитетом. Иначе, иммунитет определяется как функция надзора за постоянством биохимического состава индивидуума, невосприимчивость к чуждым антигенам. Коренное свойство иммунитета — распознавание «чужого» и толерантность к «своему».

В конечном счете иммунитет во всех своих многообразных проявлениях есть собирательная функция организма, опосредуемая различными иммунокомпетентными клетками. Однако еще в середине 50-х годов была описана иммунологическая реакция трансплантата против хозяина, возникающая при пересадке большого числа живых лимфоидных клеток от генетически несовместимого донора [5, 8, 24]. Тем самым было показано, что и «чужое» может обладать распознающими свойствами и воссоздавать свой собственный иммунитет, подавляющий защитные силы хозяина. Такой синдром, именуемый еще аллогенной болезнью, существенно осложняет трансплантацию костного мозга от доноров при радиационных поражениях и лечении гемобластозов. Но это искусственно вызванная ситуация, в то время как имеются примеры самостоятельной супрессии иммунитета в вполне физиологических условиях.

Десятилетиями специалисты считали беременность иммунологически инертным состоянием. И лишь в последнее время было показано, что: а) без иммунологического распознавания антигенов мужских гамет не может произойти оплодотворения яйцеклетки; б) эмбрион и околоплодные оболочки способны к самостоятельной продукции иммунорегуляторных цитокинов; в) иммунная реакция матери на чуждые ей антигены плода стимулирует развитие трофобласта и далее всей плаценты [2, 6, 7, 10, 11, 16, 27]. С позиций диалектики это превращение причин в следствия и следствий в причину.

Крошечная зигота (70—150 мкм в диаметре) не только сигнализирует матери о своем присутствии, но и в первые же часы существования приступает к синтезу иммуносупрессорного белка, называемого ранним фактором беременности — РФБ [15]. Наряду с этим налаживается синтез эмбрионом и околоплодными структурами репродуктивных гормонов, обладающих выраженным локальным иммунорегуляторным действием. Главный из них — хорионический гонадотропин, на определении которого основана ранняя диагностика беременнос-

ти. В регионарных лимфатических узлах репродуктивного тракта, а позже в децидуальных тканях матки концентрируются лимфоциты-супрессоры. Их производные — блокирующие факторы обнаруживаются и в сыворотке крови. Налаживание прямых и обратных связей находит отражение в каскаде разнообразных цитокинов близкого и дистанционного действия. Если этого по каким-либо причинам не происходит (иммунодефицит женщины, слабая экспрессия отцовских аллоантигенов у плода), беременность не наступает или происходит самопроизвольный аборт. Чтобы состояться, новая жизнь должна оберегать себя от любых посягательств.

Итак, уже в прологе жизни проявляется способность к распознаванию не только организмом, но и организма новообразованными структурами. Было бы странным, если бы это родовое свойство — избегать иммунологического надзора — не оказалось на вооружении патогенов. Давно отмечено, что биологические закономерности часто в извращенном виде воспроизводятся при развитии патологических процессов.

Наиболее очевидная аналогия прослеживается при гельминтозах и малигнизации. Развитие глистной инвазии сопровождается выработкой паразитом иммуносупрессорных продуктов. Наиболее ранними признаками малигнизации, выявленными в эксперименте, являются депонирование в селезенке лимфоцитов-супрессоров и синтез стволовыми клетками рака низкомолекулярных иммуносупрессорных агентов, сходных по аминокислотной структуре с РФБ [12, 22]. Известна формула: «канцерогенез — это извращенный эмбриогенез». Примечательно, что антитела к РФБ и иммунизация экстрактами клеток трофобласта способствуют обратному развитию клеток опухоли [11]. Практически все маркеры клеток рака имеют эмбриоподобную природу, это и альфа-фетопротеин, и карциноэмбриональный белок, и др. [1]. Отмечено сходство между клетками злокачественных опухолей и трофобластом, проявляющееся в ускоренном делении, инвазивности, экспрессии одинаковых поверхностных белков [25].

Думается, что самооборона патологического очага от иммунного надзора в какой-либо мере имеет место при самых разных болезненных состояниях. Механизмы локальной иммуносупрессии могут быть разными — от

самостоятельной продукции иммуnoreгуляторных белков до избирательной стимуляции супрессорного звена иммунитета хозяина. Дополнительные сведения были получены после открытия системы естественных супрессорных клеток — ЕСК [13] и цитокинов, которые могут продуцироваться не только иммунокомпетентными элементами. Функция ЕСК состоит в нормализации уровня естественных киллерных клеток — ЕКК, составляющих первую линию обороны организма от вирусов, бактерий, клеток-мутантов. Однако возможны эксцессы, когда стимулирующее действие ЕСК проходит «под диктовку» новообразованной формации. К цитокинам относятся разнообразные низкомолекулярные продукты: интерлейкины, интерфероны, ростовые и дифференцировочные факторы.

Мы не будем здесь касаться таких примеров костной патологии, как опухоли опорного аппарата (действие онкогенов) или ревматоидный полиартрит (латентные вирусы), в патогенезе которых локальная иммуносупрессия занимает важное место. Остановимся на тех изменениях реактивности, которые отмечаются при политравме.

Динамика иммунологических показателей при травме неоднозначна, она зависит от тяжести повреждения, возраста и общего состояния здоровья пострадавшего. Отмечаемый многими исследователями дефицит Т-лимфоцитов [3] часто оказывается транзиторным, он связан преимущественно со стрессом — выбросом в кровь гормонов надпочечниками и депонированием циркулирующих лимфоцитов в селезенке. При изолированной и неосложненной травме Т-дефицит восполняется уже через 2 нед.

Для политравмы характерны не столько изменения популяций лимфоцитов, сколько появление в крови растворимых субстанций, блокирующих *in vitro* реакции лимфоцитов на антигены и митогены (фитогемагглютинин, конканавалин А и пр.). Пролиферативный индекс, отражающий трансформацию лимфоцитов в более молодые формы — бласты или синтез ДНК, прогрессивно снижается.





Особенно резко страдает реактивность Т-лимфоцитов, если в культуральную среду вносят в 20% концентрации аутологичную сыворотку крови. Это и дает основания говорить о растворимых факторах крови, подавляющих реакции клеточного иммунитета [4, 17, 20, 21]. Вместе с тем снижается экспрессия поверхностных рецепторов на лимфоцитах и макрофагах, что лишает их способности воспринимать дифференцировочные сигналы [14, 20].

Указанная анергия не связана с токсическим компонентом, ибо в эксперименте после избавления от некротоксинов состояние иммуносупрессии можно было пассивно перенести к интактному, но генетически идентичному животному [23]. Подобный эффект удавалось вызывать иммунизацией мышцей ишемизированными мышечными клетками.

В сыворотке животных и людей после травмы был идентифицирован неспецифический низкомолекулярный супрессорно—активный полипептид (САП), появляющийся уже через несколько часов после травмы, ампутации или ожога [18, 19]. Интересно, что по химической структуре он близок к РФБ, и это указывает на то, что природа не была расточительной при создании разных механизмов локальной иммуносупрессии. САП вырабатывается поврежденными лимфоцитами, он угнетает активность других Т-клеток и ЕКК. Лекарственные вещества, в том числе и антибиотики, не влияют на его продукцию. Интенсивность выработки САП генетически детерминирована, поэтому его дальнейшее изучение — путь к прогнозированию инфекционных осложнений. Есть все основания считать САП и блокирующие сывороточные факторы аналогичными веществами.

Обобщая данные, полученные исследователями, можно отметить несколько наиболее характерных механизмов супрессии иммунитета при травме:

1. Происходит перераспределение субклассов периферических лимфоцитов, при котором повышается относительное содержание фенотипических и функциональных супрессорных Т-клеток.

2. Резко меняется соотношение естественных, т.е. предсуществующих, регуляторных клеток — естественных киллеров (ЕКК) и естественных супрессоров (ЕСК) — за счет резкого уменьшения пула первых [9] и увеличения вторых.

3. Из-за блокады поверхностных рецепторов Т-лимфоциты слабее взаимодействуют с эритроцитами (в реакциях розеткообразования), митогенами типа фитогемагглютинаина и конканавалина А и аллогенными клетками (при культивировании, особенно если в культуральной среде присутствует аутологичная сыворотка крови).

4. Страдает синтез лимфоцитами и макрофагами иммунорегуляторных гормонов — интерлейкинов, особенно такого важного, как интерлейкин 2. При этом снижается экспрессия на мембране лимфоцитов рецепторов к этим активирующим и ростовым факторам [3, 36].

В чем же заключается биологический смысл иммуносупрессии при травме? Можно предположить, что в природе это связано с выбраковкой наименее приспособленных и более уязвимых представителей вида. Случайный характер травмы у животных ничуть не противоречит общему биологическому закону селективного отбора наиболее полноценных производителей вида. И дело здесь, вероятно, не только в утрате особью способности быстро передвигаться (находить корм, спастись от хищников). Травма, достигающая определенного порога, обычно по сути — политравма, ведет к упадку общей жизнедеятельности. Казалось бы, травма способна к самоизлечению. Но не всякая, и порогом общего повреждающего воздействия, возможно, служит именно глубина иммунологического паралича. Как следствие этого вскоре после травмы нарушается распознающая способность циркулирующих лимфоцитов и макрофагов, включается каскад иммуносупрессорных цитокинов. Иммунологические последствия политравмы прослеживаются достаточно долго, поэтому травма может вести к обострению уже существовавших и появлению новых заболеваний. Травма — это общее страдание организма, такую мысль подчеркивал Н.И. Пирогов в пору, когда иммунологии еще не существовало.

Естественно, что на фоне возникающей анергии возрастает угроза развития гнойно-септических осложнений. Причиной тому, кроме прочего, служит повсеместное снижение реактивности, вызванное экологическими факторами. Помимо того, в природе имеет место динамика патогенности возбудителей инфекции, наилучшим образом приспособившихся к прорыву местного иммунитета хозяина. Еще некоторое время назад основным виновником гнойной

инфекции был стрептококк, теперь это стафилококк, синегнойная палочка, анаэробная микрофлора. Способность микроорганизмов нейтрализовать активирующую молекулу лимфоцитов Т95 дает им очевидные преимущества во внедрении, размножении и последующей генерализации. Здесь можно сослаться и на удивительно быструю мутацию вируса иммунодефицита человека, который до 1909 г. паразитировал только на клетках зеленых мартышек, но всего за семь десятилетий приобрел тропность к центральной клетке защиты человека — Т-хелперу. Именно последний с помощью интерлейкина 2 регулирует весь ход иммунного ответа организма. Отсюда столь опустошительный характер эпидемии СПИДа. В ходе приспособительной мутации патогенов совершенствуется иммунная агрессия микробов, направленная не только на прорыв обороны хозяина, но и на завоевание привилегий на дальнейшее избирательное размножение. Инфицированные клетки становятся источником эндогенной иммуносупрессии, подрывающей защитные приспособления организма.

Обследование больных с гнойными послеоперационными осложнениями показывает, что у них еще более расстроена система синтеза регуляторных интерлейкинов, страдает хелперная и киллерная функция лимфоцитов, подавлены ЕКК, отмечается токсическое повреждение лейкоцитов и блокада адгезивных молекул, ответственных за прикрепление фагоцитов к клеткам-мишеням.

В этих условиях трудно провести границу между факторами защиты организма и продуктами, индуцированными видоизмененными клетками. К сожалению, объектом иммунологического исследования в клинике становится больной, реактивность которого изменена не только полученной травмой, но и проводимым лечением (наркоз, медикаментозные и трансфузионные воздействия). Поэтому более информативной является динамика результатов исследований с учетом как можно большего числа лабораторных показателей.

В патогенез травматической болезни оказываются вовлеченными разные звенья. О возможном непродолжительном участии глюкокортикоидов уже упоминалось. Внимание исследователей сейчас привлекают особые молекулы (лиганды), которые способны нейтрализовать активирующую молекулу лимфоцитов Т95. Тем самым выключается каскад цитоки-

нов и активация иммунного ответа — действие, подобное эффекту циклоспорина А, на более распространенного иммуносупрессора при трансплантации органов в клинике. Именно с помощью таких молекул гаплоидным гаметам удается избежать иммунологического истребления. Указанный иммуносупрессорный механизм, позволяющий сохранить генофонд, — эволюционно самый древний. Важными компонентами комбинированной супрессии являются САП, блокирующие факторы, антагонисты ростовых факторов, супрессорные циркулирующие и резидентные Т-клетки, ЕКК и ЕСК, супрессоры микробного происхождения. Несмотря на неполноту существующих представлений о защитных свойствах именно патологического очага, очевидно, что его стремление к устойчивости и самоподдержанию нельзя недооценивать.

Сложным является вопрос об иммунореабилитации больных травматологического профиля. Производство лекарственных иммуномодуляторов отстает от запросов дня. По отношению к имеющимся препаратам возможен индивидуальный подбор иммуномодуляторов на основе исследования клеток крови *in vitro*. Недостатком является то, что при этом оцениваются лишь выделенные из крови лимфоциты, но не регуляторные свойства сыворотки.

Локальная иммуносупрессия подчас ликвидируется естественным путем (роды, заживление травмы). Хирургическое удаление патологического очага (опухоли, инфицированных тканей, поврежденной синовиальной оболочки) зачастую нормализует реакции иммунитета. Однако в части случаев, когда причинные факторы не устранены, необходима разработка так называемой деблокирующей терапии, действующей по принципу «субстрат—антисубстрат». Можно вспомнить, что именно на этом основан принцип вакцинации, давший импульс развитию иммунологии. Перспективными в этом отношении могут быть самые разные подходы, в частности иммуноэмбриотерапия [11]. С целью реактивации лимфоцитарных Т95-молекул может использоваться ткань трофобласта, содержащая естественные лиганды. Иммунизация последнего может реактивировать ген Т95 эффекторных лимфоцитов. Для устранения дисбаланса между защитными факторами и их антагонистами используют рекомбинантные препараты: иммуноглобулины, интерфероны, интерлейкины. Интересно изучить возможность



дозированного применения цитостатиков, способных целенаправленно воздействовать на локальные супрессорные агенты.

Обобщая, можно сказать, что приведенное суждение о локальной иммуносупрессии патологического очага предполагает достаточно мобильное состояние резистентности, меняющееся в зависимости от ряда причин — то в пользу организма, то против него. Создание монистических теорий в патологии, как показало время, не может быть ограничено рамками морфологических, нервнотрофических, стрессорных концепций. Если мы говорим о взаимодействии организма с болезнетворным началом, то следует учитывать обоюдно выраженное стремление к самозащите. Хотелось бы думать, что дальнейшее изучение древней проблемы «здоровье—болезнь» под иммунологическим углом зрения будет способствовать разрешению некоторых тупиковых пока медицинских ситуаций.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Винницкий В.Б. Биология маркеров рака и беременности. — Киев, 1990.
2. Говалло В.И. Иммунология репродукции. — М., 1984.
3. Говалло В.И., Григорьева М.П., Космиади Г.А. //Профилактика и лечение гнойной инфекции. — М., 1985. — С. 32—34.
4. Говалло В.И., Скуинь Л.М., Космиади Г.А. и др. Изучение иммунитета и способов его коррекции при переломах костей и их последствиях: Отчет по ГОСту. — 1989, ЦИТО.
5. Петровский Б.В., Соловьев Г.М., Говалло В.И. и др. Пересадка почки. — Москва—Варшава, 1969.
6. Chaouat G., Menu E., Clark D.A. et al. //J. Reprod. Fertil. — 1990. — Vol. 89. — P. 447—451.
7. Clark D.A., Brierly J., Banwaff D., Chaouat G. //Cell. Immunol. — 1989. — Vol. 123. — P. 334—337.
8. Dempster W.J. //Brit. J. Surg. — 1953. — N 4. — P. 447—452.
9. Evans D.L., Pedersen C.A., Folds J.D. //Progr. Neurol. Psychiat. — 1988. — N 12. — P. 739—748.
10. Gill T.G. //Amer. J. Reprod. Immunol. — 1992. — Vol. 27. — P. 87—93.

11. Gavallo V.I. Immunology of Pregnancy and Cancer. — New York, 1993.
12. Haubeck H.-D., Kolsch E. //J. Immunol. — 1985. — Vol. 135. — P. 4297—4304.
13. Hoskin D.W., Gronvick K., Hooper D.C. et al. //Cell. Immunol. — 1989. — Vol. 120. — P. 42—49.
14. Keane R.M., Munster A.M., Birmingham W. et al. //J. Trauma. — 1982. — Vol. 22. — P. 770—776.
15. Morton H., Rolfe B.E., McNeil L. et al. //J. Reprod. Immunol. — 1980. — N 2. — P. 73—79.
16. Mowbray J.F., Gibbins C.R., Liddell H. et al. //Lancet. — 1985. — N 1. — P. 941—947.
17. Munster A.W. //JAMA. — 1984. — Vol. 76. — P. 124—129.
18. Ninnemann J.L., Stockland A.E. //J. Trauma. — 1984. — Vol. 24. — P. 201—207.
19. Ninnemann J.L., Ozkan A.N. //Ibid. — 1985. — Vol. 25. — P. 113—118.
20. O'Mahony J., Polder S.B., Wood J.J. et al. //Ibid. — 1984. — Vol. 24. — P. 869—875.
21. Paune J., Hauden P., Meyer H.J., Walls P.S. //Amer. J. Surg. — 1984. — Vol. 147. — P. 237—342.
22. Quinn K.A., Morton H. //Cancer Immunol. Immunother. — 1992. — Vol. 74. — P. 265—269.
23. Radojeic E., Dujic A., Basta M. //Period. Biologorum. — 1986. — Vol. 84. — P. 275—280.
24. Simpson M. //Acta path. microbiol. scand. — 1957. — Vol. 40. — P. 480—486.
25. Stibrand N., Ricklund R., Tholander B. et al. //J. Gynec. Oncol. — 1989. — N 11. — P. 351—356.
26. Teodorczyk-Injeyan I.A., Sparkes B.G., Mills C.B. et al. //J. Trauma. — 1987. — Vol. 27. — P. 180—187.
27. Wegmann T.G. //Immunol. Lett. — 1988. — Vol. 17. — P. 267—279.

#### LOCAL IMMUNOSUPPRESSION AS A FACTOR FOR SELF-SUPPORT OF PATHOLOGIC FOCUS

V.I. Gavallo

Cellular and humoral factors of immunosuppression are largely the derivatives from injured tissue. Polytrauma is proposed to be accompanied by the changes making special conditions for organism resistance. It is manifested in the induction of cellular suppressive reactions and direct synthesis of autoimmune blocking humoral polypeptides and cytokines. Methods of sedative, antiblocking immunotherapy should be elaborated for successful treatment of infectious posttraumatic complications.