

В. С. Шевченко

Ксеногенне утворення анодних аутопреципітинів до та під час штучного кровообігу

Исследованы особенности иммунного ответа в индуктивной фазе на ксенобиотики при искусственном кровообращении в связи с имплантациями на сердце. Установлено, что ранняя ксеногенная индукция образования гуморальных естественно-иммунных рецепторов – в виде анодных (анионных) аутопреципитинов – к поверхностному компоненту клеточных мембран зависит как от свойств ксенобиотиков, так и от исходных иммунопатогенных, иммунокомплексных и иммуноадсорбционных, процессов в сердечно-сосудистой системе. Интенсивность этой реакции коррелировала с последующими острыми нарушениями кровообращения и снижением резистентности организма к экзогенной интеркуррентной инфекции.

ВСТУП

У розвитку захворювань серцево-судинної системи з перевагою екзогенно-запальних (ендокардит) чи ендогенно-метаболічних (атеросклероз) процесів істотну роль відіграє природний імунітет [2, 3, 4,16, 19]. Його зворотна, патогенетична роль виявляється також гострими ураженнями серця та судин внаслідок вибіркової реакції організму на чужорідні компоненти: ксенобіотичні препарати, систему штучного кровообігу – вже під час кардіо-реконструктивних імплантацій [11]. Ці реакції природного імунітету, що швидко розвиваються за участю зокрема анодного (аніонного) аутопреципітина (ААП) і його нормального попередника із суперсімейства імуноглобулінів (Ig), особливо значимі з погляду експресної інформативності. Тому мета нашої роботи – виявити нозологічні відмінності в утворенні ААП і його патогенетичні наслідки безпосередньо після протезування клапанів (ПК) серця синтетичними матеріалами при ендокардиті і аорто-коронарного шунтування (АКШ) венозними аутотрансплантатами при атеросклерозі за умов штучного кровообігу.

© В. С. Шевченко

МЕТОДИКА

Обстежено 167 реципієнтів, хворих на атеросклероз коронарних судин і 240 – на ендокардит (ревматичний або інфекційний) до і під час операцій АКШ і ПК: на двох доперфузійних етапах – після вступного наркозу та після введення гепарину (3 мг/кг) – і на етапах штучного кровообігу [15]. У пробах плазми венозної крові реципієнтів визначали ААП за реакцією з водноекстрагованим мембраноклітинним компонентом (МК) методом Оухтерлоні [11, 21]. Ідентифікували ААП :1) імуноелектрофоретично в агаровому гелі методом Грабара [18] за розташуванням преципітаційної лінії в анодній зоні і 2) у реакції на імунологічну ідентичність зі стандартним донорським імуноглобуліном (IgG) за злиттям їх преципітаційних ліній, інтенсивність котрих виражали в умовних одиницях з урахуванням log титру лінієвірних проб. Як контроль використовували проби крові 50 практично здорових людей, донорів крові.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Імунна відповідь організму реципієнтів на медикаментозні ксенобіотики: анестетики, міо-

релаксанти, гепарин, протамін, – і систему штучного кровообігу виявлялася характерним раніше описаним синдромом [14], провідну роль у якому відіграє імпульсна поява в плазмі крові вільноциркулюючих ААП при їх відсутності або лише тенденції до утворення перед контактом реципієнтів з цими ксенобіотиками. У контрольних пробах донорської крові ААП не виявлялися.

У реципієнтів, хворих на атеросклероз, частота та інтенсивність утворення ААП були найбільшими після введення розчинних ксенобіотиків ще до підключення системи штучного кровообігу, протягом якого титр ААП поступово знижувався аж до зникнення. При ендокардиті сумарні показники ААП до перфузії були менш значимими, але домінували під час штучного кровообігу (таблиця).

У разі дослідження в реакції з МК на імунологічну ідентичність ААП, утворені на різних етапах – до і під час штучного кровообігу –, імунологічно були подібні один до одного, а також до стандартного IgG, що свідчить про їх належність до суперсімейства Ig. Як і деякі його члени, ААП з активним центром у відношенні поверхневого мембранного компонента можуть функціонувати [20, 22], як “гуморальні рецептори природного імунітету” та є швидким, первинним інструктив-

ним сигналом розпізнавання «свого» і «чужого» для розвитку адаптивного імунітету. При цьому шляхами утворення і обороту ААП можуть бути секреція, скидання (shedding), десорбція, активація плазмового попередника [9, 10, 14]. Перевага будь-якого з цих процесів залежить, з одного боку, від відмінності властивостей індукторів ААП, а з іншого – від реактивності організму на ці індуктори і ступеня попереднього запалення тканин. Так, слід гадати, що збільшене утворення ААП під дією розчинних ксенобіотиків на доперфузійному етапі у хворих на атеросклероз, яким властива гіперпродукція попередника ААП [14], зумовлено активацією плазматичних клітинних мембран. Навпаки, у хворих на ендокардит зі зниженою імунною реактивністю, але з наявними (вираженими) імунокомплексними та імуноадсорбційними процесами домінує утворення ААП під час штучного кровообігу (вже на його 5-10-й хвилині) може бути пов’язане з властивістю системи штучного кровообігу здатністю потенціювати поверхнево-корпускулярну активацію плазмових білків природного імунітету, у першу чергу попередника ААП з високою конформативною лабільністю, які беруть участь в імуногенному ураженні серцево-судинної системи [12, 17].

Взаємозв’язок індукції утворення анодних аутопреципітинів (ААП) і постперфузійних порушень кровообігу

Групи реципієнтів	Постперфузійний кровообіг	Індукція ААП			
		До штучного кровообігу		Під час штучного кровообігу	
		Частота утворення ліній	Інтенсивність преципітаційних ліній	Частота утворення ліній	Інтенсивність преципітаційних ліній
Атеро-склероз (n=167)	без порушень (n=140)	62 (44%)	1,12±0,04	не виявлено	не виявлено
	з порушеннями (n=27)	27 (100%)*	4,29±0,06*	4 (15%)	1,87±0,04
Ендокардит (n=240)	без порушень (n=185)	13 (7%)	0,75±0,04	26 (14%)	1,15±0,04
	з порушеннями (n=55)	19 (35%)	1,92±0,05	53 (96%)*	4,85±0,07*

P <0,05 відносно значень реципієнтів без порушень кровообігу та при зіставленні значень до штучного кровообігу та під час нього.

Зіставлення частоти й інтенсивності утворення ААП у групах реципієнтів без і з одним чи декількома з постперфузійних порушень кровообігу: аритмія, розлад коронарного кровообігу, гостра серцева недостатність - показало наступне. При атеросклерозі в усіх 27 реципієнтів із постперфузійними порушеннями кровообігу ААП-реакція, що домінувала до перфузії, була вірогідно більш інтенсивною, ніж спорадична ААП - реакція у осіб без таких порушень. У разі ендокардиту ААП-реакцію, що домінувала під час штучного кровообігу, виявлено в 96 % з 55 реципієнтів з порушеннями кровообігу на відміну від вірогідно менш інтенсивної та спорадичної ААП-реакції в осіб без порушень. При обох нозологічних одиницях найбільш значні порушення кровообігу, у т.ч. з розвитком інфаркту міокарда, і, особливо, ті, що не були купіровані, відрізнялися максимально інтенсивним утворенням ААП (див. таблицю).

Та обставина, що розвитку постперфузійних порушень кровообігу передувало утворення ААП, дозволяє вважати, що останні є не пасивними «свідками», а індукторами таких порушень. В основі кардіо- та ангіотропної дії ААП лежить їхня здатність полівалентно та кальційзалежним чином взаємодіяти з поверхневим мембраноклітинним компонентом цих органів [11]. Як експериментально встановлено [1, 5], антитіла, особливо ксеногенні, самодостатньо (тобто і без комплекенту) порушують електричну активність серця і викликають спазм судин. Дія ж ксеногенно індукованих кальційасоційованих ААП як провідників цього катіона може збільшуватися кальцієвим «перевантаженням» клітин серцево-судинної системи [15]. Причому в людини судини і тканини - «реципієнти», що контактують з гетеротканинними (венозними) аутотрансплантатами чи імплантованими синтетичними клапанами, особливо чутливі до імпульсних імуногенних впливів. З цих умов навіть короточасний миттєвий ангіотропний вплив може бути причиною розвитку вогнищевих мікронекрозів у міокарді

[6] чи інфаркту в зоні шунтованої коронарної артерії, незважаючи на прохідність шунтуючого венозного трансплантата [16].

Виникненню серцевих і поліорганних ускладнень сприяє перехресна реактивність, через яку ААП можуть викликати патологічну агрегацію (агломерацію) зі стазом («секвеструванням») еритроцитів в артеріальних судинах і лейкоцитів у легневих судинах [6, 12, 17]. Цьому відповідають і результати модельного дослідження в полістиролових «V»-подібних мікролунках: усі 11 максимально ААП-активних суцільних сироваток, з'єднаних з відмитими еритроцитами 0/I/ групи, утворювали клітинний осад-агломерат з фестончастим краєм на відміну від контрольних (з рівним краєм) осадів неагломерованих еритроцитів в ААП-негативних сироватках.

ААП-реакція реципієнтів на ксенобіотики в процесі імплантації на серці супроводжувалася істотним зниженням резистентності організму судячи з частоти інфекційної рани й органів дихання. Це порушення виникало частіше у реципієнтів з інтенсивним утворенням ААП: у 15 з 82 (18 %) осіб, ніж у реципієнтів з відсутністю чи незначним утворенням ААП: у 13 з 325 (4 %) осіб ($P < 0,05$). Значимість ААП у порушенні імунітету визначається як їх патогенною мембранотропною та імуносупресивною дією, так і супутнім зниженням вмісту в крові важливих для антимікробного захисту катодних (катіонних) факторів: попередника ААП у вигляді комплекмент-СЗ-подібного протеїну (СЗПП) і спорідненого з ним IgG, котрі також як і ААП аутопреципітують та аутоаглютинують з мембраноклітинним компонентом, але не з поверхневим, а з крипто-антигеном при зворотній кальцієвій залежності [12, 13, 14]. Причому у реципієнтів відзначено зниження рівня СЗПП - незабаром, а IgG вже через одну годину після введення ксенобіотичних анестетиків і міорелаксантів [8]. Незвично швидке зниження рівнів СЗПП і IgG, що містяться у зворотній пропорційній кількості в нормальній плазмі й у вихідній плазмі ре-

ципієнтів, як і зникнення індукованих ААП не можна пояснити однозначно: меншою мірою - пригніченням утворення цих природних протитканинних аутопреципітинів і більшою - їх імуноадсорбцією і нейтралізацією в результаті комплексування з мембраноклітинним компонентом.

Ці імунні зміни відбувалися в загальноприйнятних, гіпотермічних умовах перфузії, однак вони можуть підсилюватися під час гіпертермічної (38-39,5 °С) перфузії, судячи з динаміки утворення ААП в експерименті та під час екстракорпорального гемодіалізу [9], що слід урахувати при сумісному використанні штучного кровообігу та гіпертермії з метою імунокорекції.

ВИСНОВКИ

1. При імплантаціях на серці зі штучним кровообігом індуктивна фаза імунної відповіді на ксенобіотики виявляється ААП-реакцією, що залежить як від властивостей ксенобіотиків, так і вихідного стану імунної реактивності реципієнта.

2. Визначення ААП дозволяє вчасно виявити розвиток гострих ксеногенних порушень кровообігу і прогнозувати можливість інтеркурентної інфекції, та є показанням до розширення арсеналу мембраностабілізуючих та ААП-нейтралізуючих патогенетичних засобів.

V.S. Shevchenko

XENOGENIC FORMATION OF ANODIC AUTOPRECIPITINS BEFORE AND DURING CARDIOPULMONARY BYPASS

The peculiarities of an inductive phase in an immune response to xenobiotics were studied before and during cardiopulmonary bypass at surgical implantations on heart. It has been determined that an early xenogenic induction of the forming the humoral innate immune receptors-namely the anodic (anionic) autoprecipitins-to the surface component of the cellular membrane, depended on the xenobiotic properties, as well as on the initial immunopathogenic: immunocomplex and immuno adsorptive-processes in the cardiovascular system. The intensity of this reaction correlated with both subsequent acute disorders in the blood circu-

lation and reducing the resistance to exogeneous (intercurrent) infection in the patients with atherosclerosis and endocarditis

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ильчевич М.В., Лисяный М.И., Янчий Р.И. Антитела и регуляция функций организма. – К.: Наук. думка, 1986. – 325 с.
2. Климов А.Н., Софронов Б.Н., Зубжицкий Ю.Н. Иммунореактивность и атеросклероз. –Л.: Медицина, 1986. – 191 с.
3. Кнышов Г.В., Фуркало С.Н. Урсулєнко Б.И. и др. Возможности прогностической оценки состояния аорто-коронарных трансплантатов и динамики измененный коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца после аорто-коронарного шунтирования // Груд. и сердеч.-сосуд. хирургия. – 1994. –№2. – С.27–31.
4. Кнышов Г.В., Бендет Я.А. Приобретенные пороки сердца. – К.: Випол, 1997. – 279 с.
5. Мойбенко А.А., Повжитков М.М., Бутенко Г.М. Цитотоксические повреждения сердца и кардиогенный шок. – К.: Наук. думка, 1977. – 170 с.
6. Осипов В.П. Основы искусственного кровообращения. – М.: Медицина, 1976. – 320с.
7. Осложнения при операциях на открытом сердце / Под ред. Бураковского В.И. М.: Медицина. 1972. – 304 с.
8. Соловьев Г.М., Петрова И.В., Ковалев С.В. Иммунокоррекция, профилактика и лечение гнойно-септических осложнений в кардиохирургии. – М.: Медицина, 1987. –160с.
9. Шевченко В.С. Повышение активности нормальных противотканевых преципитинов сыворотки крови больных с хронической почечной недостаточностью при лечении гемодиализом // Урология и нефрология. – 1975. –№3.–С.13–16.
10. Шевченко В.С. Иммуноадсорбционный гломерулонефрит и роль нормальных и иммунных аутоантител в его патогенезе // Физиол. журн. – 1976. – №5. – С. 44–51.
11. Шевченко В.С. Прояви негайної реакції біоінесумісності у хворих при відновних операціях на серці // Там само. – 1998. – 44, №4. – С. 10–14.
12. Шевченко В.С. Взаимодействие СЗ-подобного белка преципитина и аутоантитела к мембранному криптаантигену в иммунном воспалении при операциях на сердце с искусственным кровообращением. – В кн.: Матеріали ІІ наук. конф. асоціації серц.-судин. хірургів України. – К., 1994. – С.166.
13. Шевченко В.С. Динамика комплементзависимых нормальных аутоантител у больных при операциях на сердце с искусственным кровообращением. – В кн.: Матеріали ІV наук. конф. асоціації серц.-судин. хірургів України. – К., 1996. – С.181–182.

14. Шевченко В.С. Аутоімунні процеси та біосумісність при вогнищевих ураженнях ендотелію серця та його судин // Фізіол. журн. – 2000. – 46, №6. – С. 99–104.
15. Шевченко В.С. Регуляція природного імунітету при ксеногенних порушеннях кровообігу // Там само. – 2001. – 41, №4. – С.67–71.
16. Angine pectoris (Стенокардія) / Под ред. Джуліана Д. – М.: Медицина, 1980. – 336 с.
17. Butler J., Rocket G., Westeby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass // Ann Thorac. Surg. – 1993. – 55. – P. 552–559.
18. Grabar P., Burtin P. Immuno-electrophoretic analyses – Amsterdam, 1964. – 209 p.
19. Infectious endocarditis / Ed. Kaye D. N.Y., 1992. – 497 p.
20. Medzhitov R., Janeway C. Innate immunity: the virtues of nonclonal system of recognition // Cell. – 1997. – 91, N3. – P. 295–298.
21. Ouchterlony O., Nilson L. Immunodiffusion and Immunoelectrophoresis. – In: Handbook of experimental immunology. – Oxford, 1978. – Vol. 1. – P 185–215.
22. Royt A., Brostoff J., Meil D. Иммунология. – М: Мир, 2000. – 581 с.

*Ин-т серцево-судинної хірургії
АМН України, Київ*

*Матеріал надійшов до
редакції 14.12.2001*