

ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ ЗА УМОВ ПОЛІТРАВМИ

У статті наведено літературні дані стосовно змін цитокінового профілю за умов множинної та комбінованої травми. Показано, що причиною високої частоти інфекційних ускладнень при тяжких травмах є імунні порушення, які або передують травмі, або розвиваються у постраждалих внаслідок обширності пошкоджених тканин, гострої масивної крововтрати або пошкодження життєво важливих органів, що найбільш характерно для тяжких поєднаних травм – політравм.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **цитокіновий профіль, імунні порушення, політравма.**

Причиною високої частоти інфекційних ускладнень при тяжких травмах є імунні порушення, які або передують травмі, або розвиваються у постраждалих внаслідок обширності пошкоджених тканин, гострої масивної крововтрати або пошкодження життєво важливих органів, що найбільш характерно для тяжких поєднаних травм – політравм. Огляд спеціальної літератури [1, 2, 6, 12, 17, 26], на жаль, не пояснює суті проблеми, залишивши поза увагою ключове питання – роль імунних порушень у патогенезі поліорганної дисфункції при тяжкій травмі. Проблема імунних розладів, супутніх тяжкій травмі, дуже важлива й актуальна, позаяк вкрай тяжку форму органофункціональних порушень – поліорганну недостатність, компонентом якої є дисфункція імунної системи, вважають безпосередньою причиною смерті більшості постраждалих від травм. У постраждалих з множинними й обширними пошкодженнями важлива роль у збільшенні частоти виникнення посттравматичного сепсису належить порушенням процесів імунореактивності, включаючи як уроджений, так і набутий імунітет [21, 25]. При цьому ступінь пригнічення імунітету при травмі, як правило, відповідає тяжкості отриманих пошкоджень.

Викликані травмою зміни у природній імунній реакції на множинні ураження пов'язані з їх тяжкістю, ступенем пошкодження тканин та наступними наслідками хвороби. На ранній стадії травматичної хвороби виникають деякі позитивні моменти: швидке розпізнавання інвазійних агентів, імунна стимуляція і швидка активація імунного захисту, швидка іммобілізація та ліквідація інвазійних агентів [11, 19, 23].

© С. Р. Підручна, 2014.

Вагомими регульовальними чинниками імунітету на тлі травматичної хвороби є про- і протизапальні цитокіни [7, 8, 9, 13, 14, 15]. Викликана травмою гострофазова реакція і, в подальшому, цитокінова сітка керують імунними реакціями, які у стані дисбалансу можуть викликати стан або переважного гіперзапалення, або пригнічення імунітету, або їх поєднання. Як наслідок порушуються взаємодія та правильне функціонування макрофагів і Т-клітин. Серед первинних ефекторів у цьому каскаді імунофізіологічних явищ на першому місці стоїть інтерлейкін-6 (IL-6), який збільшує вироблення основних запальних білків гострої фази: С-реактивного пептиду і α -2-макроглобуліну. В разі надмірної активації медіаторів запалення і наступної дисрегуляції імунокомпетентних клітин зростає ризик розвитку посттравматичних ускладнень, які потенційно переходять у синдром системної відповіді на запалення, сепсис, синдром поліорганної дисфункції або смертельний результат [20, 24].

Відомо, що без антигенної стимуляції цитокінова сітка функціонує на мінімальному рівні, при цьому клітини імунної системи практично не виділяють цитокіни і не реагують на них. Крім того, механізми імунної системи, що нормально функціонують, перешкоджають безконтрольному виділенню цитокінів та інших запальних медіаторів, забезпечуючи адекватну реакцію організму на запалення. На початку запальної реакції (відповідь на первинне надходження мікробів та їх токсинів із гнійно-септичного вогнища) в крові починають одночасно з'являтися як про-, так і протизапальні цитокіни. Без подальшої антигенної стимуляції цитокіни цих груп зрівноважують активність один одного. Разом

з тим, значна кількість травматичних пошкоджень не підлягає описаній закономірності. При цьому створюються умови для безперервного (багаторазового) надходження в тканини організму (черевну порожнину, системний кровотік, біологічні середовища) антигенних структур (мікроорганізмів, їх екзо- та ендотоксинів). У результаті відзначають суттєве переважання прозапальної антигенної стимуляції над активацією протизапальної ланки імунітету, що обов'язково запускає патологічний механізм системної запальної реакції. Накопичення в системному кровотоку та біологічних середовищах організму надлишкової концентрації протизапальних медіаторів зумовлює суттєві альтеративні зміни органів і систем людини з розвитком поліорганної та полісистемної патології і синдрому взаємного обтяження.

Існують переконливі докази того, що цитокінова відповідь у динаміці спостереження хворих з множинною травмою має системний характер. Запуск "цитокінового каскаду", очевидно, зумовлений надходженням у кровотік з пошкоджених тканин лізосомальних ферментів, активних метаболітів кисню, тканинних антигенів і активацією клітин, що активують цитокіни. Важкомолекулярні компоненти пошкоджених тканин, поглинаючись нейтрофілами і макрофагами, активують їх, стимулюючи утворення протизапальних цитокінів [3].

Фазові зміни показників імунітету, які супроводжують розвиток вісцеральних ускладнень політравм, відображають, поряд із показниками обмінних процесів і адаптаційних реакцій, специфіку патогенезу травматичної хвороби [5].

Згідно з концентрацією системної запальної відповіді [16], реакцію імунітету у відповідь на травму можна умовно поділити на три стадії. На першій стадії системної запальної відповіді відбуваються локальне продукування цитокінів у відповідь на травму, обмеження зони запалення та активація місцевих імунокомпетентних клітин. Викид малої кількості цитокінів у системний кровотік спостерігають на другій стадії системної запальної відповіді. Виконуючи функцію хемоатрактантів, вони викликають напрямлену міграцію у вогнище запалення гранулоцитів, моноцитів, лімфоцитів, тромбоцитів, що циркулюють у крові, активуються регіональний адаптивний імунітет і системні механізми природної резистентності організму. Цитокіни вивільняються клітинами і не тільки забезпечують інтегрування елементів системи імунітету для її ефективної реакції у відповідь на пошкодження, але й викликають системну реакцію

гострої фази. На третій стадії відбувається генералізація запальної реакції. У цей час у крові виявляють достатньо високу концентрацію цитокінів і перебіг запального процесу детермінується взаємодією про- і протизапальних медіаторів. Клінічно дана стадія проявляється у формі сепсису з множинними органами і системними дисфункціями, тяжким сепсисом або септичним шоком. При тяжкій травмі відбуваються стрімка активація і швидке виснаження усіх адаптаційних механізмів, включаючи можливість імунної системи [2, 10].

Цитокіни продукуються активованими клітинами імунної системи. До класичних прозапальних цитокінів належать фактори некрозу пухлин (ФНП), інтерлейкіни ІЛ-1, ІЛ-6 [13, 22]. При генералізованій запальній реакції спостерігають також тривалу активацію системи мононуклеарних фагоцитів, яка супроводжується гіперпродукуванням активних кисневих радикалів, що слід розглядати як фактор ризику розвитку антиоксидантної недостатності. За нормальних умов активація фагоцитарних клітин, яка супроводжується генерацією механізмів супероксидного вибуху, необхідна для здійснення цих ефекторних функцій, що має захисний характер. Однак навіть за нормальних умов фагоцити потребують відновлення резервів антиоксидантного захисту, оскільки ці ж клітини можуть ставати безпосередніми винуватцями альтерації тканин.

Системна запальна відповідь запускається при дії ініціюючих факторів, до яких при травмах належить безпосереднє пошкодження з наступною ішемією тканин [18]. Першочергово системна запальна відповідь формується, а потім наростає як системна реакція організму на екстраординарну дію, якою є політравма.

При тяжкій травмі внаслідок обширних вогнищ ураження, мікробного забруднення ран, виражених антигенемії та ендотоксикозу розвиток системної запальної реакції практично неминучий. При надмірному вираженні реакцій системної запальної відповіді неминуче розвивається дисфункція багатьох органофункціональних систем, крайнім проявом якої є поліорганна недостатність.

Таким чином, у результаті тяжкої травми в імунному статусі постраждалих спостерігають виражені зміни. Ці зміни відбуваються в більшості випадків на тлі нормального функціонування імунної системи.

У більшості досліджень вивчено окремі показники імунної системи як при травмах, так і при захворюваннях. Тільки в деяких роботах проведено комплексний імуномоніторинг, який

не дозволяє прогнозувати розвиток вісцеральних ускладнень тяжкої травми.

На сьогодні можна чітко констатувати відсутність єдиного алгоритму дослідження імунного статусу в постраждалих з тяжкою травмою, тому його розробка є актуальним і важливим

напрямком у вивченні травматичної хвороби. Поглиблення знань у цій галузі дозволяє суттєво підвищити ефективність медичної допомоги постраждалим, надавши можливість більш ранньої корекції імунної дисфункції на патогенетичному рівні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агаджанян В. В. Иммунный статус больных с политравмой в периоде острой реакции и ранних клинических проявлений травматической болезни / В. В. Агаджанян, М. М. Менделенко, М. В. Семенихина // Вестн. травмат. – 2004. – № 2. – С. 32–36.
2. Гуманенко Е. К. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения / Е. К. Гуманенко, В. К. Козлов. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 608 с.
3. Динамика изменения активности цитокинов и функций нейтрофилов в крови крыс после термического ожога кожи / В. И. Коненков, О. П. Макарова, Н. П. Бгатова, И. Г. Ракова // Цитокины и воспаление. – 2007. – 6, № 3. – С. 57–62.
4. Козлов В. И. Дисфункция иммунной системы в патогенезе травматической болезни / В. И. Козлов // Укр. журн. екстремал. медицины. – 2005. – № 3. – С. 5–16.
5. Кузин А. А. Госпитальные инфекции, связанные с травматической болезнью / А. А. Кузин, П. И. Огарков, В. В. Бояринцев // Новые технологии в военно-полевой хирургии и хирургии поврежденных мирного времени : материалы науч. конф. – СПб., 2006. – С. 298.
6. Мониторинг состояния иммунной системы и эндотелия кровеносных сосудов в прогнозе развития тяжелого сепсиса у пострадавших при политравме / И. М. Самохвалов, А. Е. Сосюкин, Н. С. Немченко [и др.] // Вест. Рос. Воен.-мед. акад. – 2009. – № 4 (28). – С. 34–38.
7. Павлова В. И. Уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови у животных, подвергшихся действию эмоционального болевого стресса / В. И. Павлова, Н. В. Мамылина // Цитокины и воспаление. – 2012. – 11, № 1. – С. 46–48.
8. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – 3, № 2. – С. 16–21.
9. Система цитокинов при тяжелой сочетанной травме / Н. Г. Гордиенко, Т. Ф. Соколова, Т. И. Долгих [и др.] // VIII Всерос. съезд анестезиол. реаниматол. – 2003. – С. 84.
10. Системный воспалительный ответ – адаптационная реакция организма на травму / И. М. Самохвалов, А. Е. Сосюкин, Н. С. Немченко [и др.] // Вест. Рос. Воен.-мед. акад. – 2009. – № 4 (28). – С. 88–93.
11. Тарасов А. Е. Иммунологические аспекты ожоговой болезни в клинике и эксперименте : автореф. дисс. на соискание учен. степени канд. мед. наук / А. Е. Тарасов. – Владивосток, 2009. – 19 с.
12. Травма: воспаление и иммунитет / Н. М. Калинина, А. Е. Сосюкин, Д. А. Воложанин [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2005. – 4, № 1. – С. 28–35.
13. Хабаров А. С. Цитокины в иммунном ответе в норме и патологии. Иммунокоррекция : методические рекомендации / А. С. Хабаров, П. А. Шпиготовская, В. С. Дергачев. – Барнаул, 2004. – 53 с.
14. Цитокиновая система в прогнозировании течения травматического шока у больных с политравмой / Н. В. Ярыгин, С. В. Колобов, О. В. Кузнецова [и др.] // Новые технологии в военно-полевой хирургии и хирургии поврежденных мирного времени : материалы. науч. конф. – СПб., 2006. – С. 281–282.
15. Цитокиновый ответ при синдроме диабетической стопы: возможности прогнозирования нарушения заживления ран / Э. Ф. Баринов, Ю. Е. Лях, М. Э. Баринова, В. Г. Гурьянов // Патология. – 2011. – 8, № 2. – С. 30–32.
16. Шапо В. П. Эндогенная интоксикация и синдром системного воспалительного ответа при критических состояниях / В. П. Шапо, А. Н. Несторенко, Т. В. Джоджуа // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2000. – № 1 (Д). – С. 75–77.
17. Bucova M. Role of cytokines in the development of local and systemic inflammation and septic shock / M. Bucova // Vnitr. Lek. – 2002. – 48. – № 8. – P. 755–762.
18. Busl K. M. Hypoxic-ischemic brain injury: Pathophysiology, neuropathology, and mechanisms / K. M. Busl, D. M. Greer // Neurorehab. – 2010. – № 26(1). – P. 5–13.
19. Does liberation of interleukin-12 correlate with the clinical course of polytraumatized patients? / M. Wick, E. Kollig, M. Walz [et al.] // Chirurg. – 2000. – 71, № 9. – P. 1126–1131.
20. Early immunological defects in comatose patients after acute brain injury / B. Wolach, L. Sazbon, R. Gavrieli [et al.] // J. Neurosurg. – 2001. – 94. – P. 706–711.
21. Epidemiology of sepsis in patients with traumatic injury / T. M. Osborn, J. K. Tracy, J. R. Dunne [et al.] // Crit. Care Med. – 2004. – № 32. – P. 2234–2240.
22. Gebhard F. Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? / F. Gebhard, H. Pfetsch, G. Steinbach [et al.] // Arch. Surg. – 2000. – 135, № 3. – P. 291–295.
23. Mahasweta D. New perspectives on central and peripheral immune responses to acute traumatic brain injury / D. Mahasweta, Subhra Mohapatra, Shyam S Mohapatra // Journal of Neuroinflammation. – 2012. – № 9. – P. 236.

24. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis / D. De Backer, J. Creteur, J. C. Presiser [et al.] // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2002. – **166**. – P. 98–104.

25. Wetzler R. C. Multiple trauma in children: Critical care overview / R. C. Wetzler, R. S. Burns //

Critical Care Medicine. – 2002. – **30** (11). – P. 468–477.

26. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill / R. Zahorec // Bratisl. Lek. Listy. – 2001. – **102**, №1. – P. 5–14.

С. Р. Пидручна

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ В УСЛОВИЯХ ПОЛИТРАВМЫ

Резюме

В статье приведены литературные данные относительно изменений цитокинового профиля в условиях множественной и комбинированной травмы. Показано, что причиной высокой частоты инфекционных осложнений при тяжелых травмах являются иммунные нарушения, которые или предшествуют травме, или развиваются в потерпевших вследствие обширности поврежденных тканей, острой массивной кровопотери или повреждения жизненно важных органов, что наиболее характерно для тяжелых сочетанных травм – политравм.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **цитокиновый профиль, иммунные нарушения, политравма.**

S. R. Pidruchna

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

CYTOKINE PROFILE UNDER CONDITIONS OF POLYTRAUMA

Summary

The article presents the published data on changes of cytokine profile under conditions of multiple and combined traumas. It is shown that the reason for the high frequency of infectious complications in severe injuries are immune abnormalities that precede or injury, or develop in victims due to too much damaged tissues, acute massive blood loss or damage to vital organs that is most characteristic of severe combined injuries-polytrauma.

KEY WORDS: **cytokine profile, immune abnormalities, polytrauma.**

Отримано 14.07.14

Адреса для листування: С. Р. Пидручна, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.