

Характеристика изменений в клеточном и гуморальном иммунитете у пострадавших с синдромом полиорганной недостаточности вследствие тяжелой политравмы.

И.Р.Малыш, Л.В.Згржебловская.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика (ректор – академик Вороненко Ю.В.), Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи (главный врач-к.мед.н. Ткаченко А.А.)

Статья посвящена изучению показателей клеточного и гуморального иммунитета у пострадавших со СПОН вследствие тяжелой политравмы. Установлено, что при развитии СПОН в клеточном и гуморальных звеньях иммунного ответа отмечаются следующие изменения: лимфопения, снижение уровня Т-лимфоцитов, а именно Т-хелперов до критических значений, стабильно низкие уровни В-лимфоцитов, снижение в сыворотке крови уровней основных иммуноглобулинов. Результатом вышеперечисленных изменений является нарушение продукции как сывороточных антител, так и секреторных, что ведет к значительной бактериальной колонизации слизистых, отсутствию адекватного иммунного ответа и персистенции инфекционных осложнений у тяжелотравмированных.

Ключевые слова: политравма, СПОН, клеточный и гуморальный иммунитет.

Введение.

В настоящее время политравма представляет собой одну из наиболее серьезных проблем здравоохранения во многих странах и имеет тенденцию к неуклонному росту числа пострадавших. Она признана самостоятельной нозологической единицей, сопровождается специфическими изменениями во всех системах поврежденного организма

с развитием длительно текущей травматической болезни, зачастую осложняющуюся развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [1]. Как свидетельствуют многие авторы, одним из основных механизмов развития СПОН является цитокиновый дисбаланс, возникающий на фоне кровопотери, травматического шока, ноцицептивной импульсации [2]. Именно нарушения в тонкой регуляции продукции цитокинов приводят к значительным изменениям в клеточном и гуморальном звеньях иммунного ответа. Следствием нарушений в иммунном ответе является развитие нозокомиальных инфекций, отягощающих течение СПОН у тяжелотравмированных [3].

Как показали иммунологические исследования, тяжелая травма характеризуется выраженными нарушениями активации, пролиферации и функции как Т так и В- клеток [4]. По данным Е. Abraham, активация Т-клеток является многостадийным процессом, который включает: презентацию антигена в определенной конфигурации макрофагами; распознавание антигена рецептором Т-клеток; активация достаточного числа других Т-клеток антигеном; определенные взаимодействия между молекулами адгезии и другими молекулами на поверхности клеток, позволяющих провести презентацию антигена в определенной стереотаксической форме; корегуляторные взаимосвязи между Т и В клетками, модулируемые молекулами адгезии CD28 и B7/BB1; адекватное количество цитокиновых взаимосвязей между антигенпрезентирующими клетками и Т-клетками [5]. Большинство из этих этапов активации Т-клеток значительно угнетаются при тяжелой травме, что приводит к угнетению хелперного звена и доминированию супрессорных эффектов Т-клеток [5]. Как показали многочисленные иммунологические исследования, антигенпрезентирующая способность макрофагов значительно угнетается при геморрагическом шоке и тяжелой травме. Поскольку активация Т-хелперов значительно зависит от презентации антигена и экспрессии молекул главного комплекса

гистосовместимости (ГКГ) II типа на макрофаге, нарушение этих процессов приводит к неадекватной активации Т-хелперной клеточной субпопуляции и отсутствию адекватного иммунного ответа в условиях антигенной нагрузки [6]. Более того, угнетение процессов антигенпрезентации ведет к персистенции и внутриклеточных микроорганизмов, в норме уничтожаемых CD8⁺ клетками и натуральными киллерами. Все это объясняет развитие у критических пациентов оппортунистических инфекций, вызываемых внутриклеточными микроорганизмами (бактериями, вирусами, грибами) [7]. На фоне тяжелой травмы угнетение активации Т-хелперов и Т-киллеров ведет также к нарушению продукции Т-клеточных цитокинов, все это значительно угнетает способность Т-клеток эффективно участвовать в межклеточном взаимодействии, результатом чего является неадекватный иммунный ответ в условиях антигенной нагрузки [8].

Не менее важным иммунологическим аспектом при тяжелой кровопотере и травме является и значительная активация популяции Т-супрессоров, клеток угнетающих активацию и пролиферацию Т-хелперов и Т-киллеров. Как показали экспериментальные исследования, трансфузия Т-супрессоров сыворотки крови мышей, переживших геморрагический шок здоровым грызунам, приводила к снижению Т-клеточно-медиированной цитотоксичности, а также числа антигенспецифических В-клеток [9].

По данным экспериментальных и клинических исследований, при тяжелой травме значительные изменения происходят и в В-клетках, ответственных за продукцию антител [10; 11]. Факторами, влияющими на адекватную и достаточную продукцию антител являются: достаточное количество неактивных В-клеток, способных трансформироваться в антителпродуцирующие плазматические клетки; адекватная функция Т-хелперов, позволяющая активировать В-клетки; отсутствие Т-супрессоров, ингибирующих активацию В-клеток и их трансформацию в плазмоциты;

определенный цитокиновый фон, способствующий продукции антител; достаточное число плазматических клеток, реально продуцирующих антитела [12;13]. При тяжелой травме на каждом из этапов продукции антител отмечаются серьезные нарушения: так, значительно снижен пул неактивных В-клеток; нарушена функция Т-хелперов, вследствие неадекватной антигенпрезентации в макрофаге; увеличено количество циркулирующих Т-супрессоров; значительно изменен цитокиновый фон [14; 15]. Результатом вышеперечисленных изменений является нарушение продукции как сывороточных антител, так и секреторных, что ведет к значительной бактериальной колонизации слизистых, отсутствию адекватного иммунного ответа и персистенции инфекционных осложнений у тяжелотравмированных [16;17;18]. Именно поэтому в нашей статье мы изучили состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета при развитии СПОН у тяжелотравмированных.

Материалы и методы.

Обследовано 100 пострадавших в возрасте от 15 до 59 лет с сочетанными и множественными травмами. Тяжесть состояния этих пострадавших была оценена по шкале APACHE-2 и составила $29 \pm 3,5$ баллов при поступлении, тяжесть травмы по шкале ISS составляла $34 \pm 3,1$ балл.

Пострадавшие в зависимости от развития СПОН в посттравматическом периоде были разделены на две группы. Первую группу составили 30 пострадавших, у которых в посттравматическом периоде СПОН (по критериям MOF Denever Score не развивался; вторую группу (70 человек) составили травмированные, посттравматический период которых, осложнился развитием СПОН.

Интенсивная терапия в период травматической болезни проводилась по единой стандартизированной методике. анальгезия обеспечивалась путем болюсного введения омнопона 0,25 мг/кг 4 раза в сутки, седация и

адаптация с аппаратом ИВЛ-путем болюсного введения тиопентала-3мг/кг 6 раз в сутки и ардуана –0,06 мг/кг 6 раз в сутки.

Для оценки показателей иммунной системы мы изучили: общее число лейкоцитов; общий уровень лимфоцитов, уровень Т и В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, методом фенотипирования непрямой иммунофлюоресценции, уровень основных иммуноглобулинов .

Результаты обработаны с помощью компьютерной программы Excel. Достоверность различий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Как показали исследования, представленные в таблице 1, уровень лимфоцитов у пострадавших обеих групп был крайне низким уже в 1-3 сутки посттравматического периода, а к 4-7 суткам посттравматического периода в данных группах выявлены значительные различия. Так, у пострадавших первой группы данный показатель возрос в 1,42 раза, в то время как у травмированных второй группы он оставался крайне низким. К 8-10 суткам посттравматического периода уровень лимфоцитов у пострадавших первой группы был в 1,49 раз выше, чем во второй.

При исследовании относительного количества Т-лимфоцитов выявлено, что у пострадавших первой группы в течение 10 суток посттравматического периода выявлена некоторая тенденция к росту данного показателя, в то время как у травмированных второй группы данный показатель достоверно не изменялся. При исследовании абсолютного числа Т-лимфоцитов у пострадавших выявлено, что у травмированных первой группы данный показатель к третьему этапу исследования возрос в 1,59 раз в сравнении с первым, в то время, как у пострадавших второй группы он практически не изменился. Следует отметить, что уровень абсолютного количества Т-лимфоцитов к 7-10 суткам посттравматического периода у пострадавших первой группы был в 1,57 раза выше, чем во второй.

T-хелперы представляют собой наиболее уязвимое звено клеточного иммунитета при развитии СПОН. Так, у пострадавших с развитием СПОН к третьему этапу исследования относительное количество T-хелперов несколько снизилось в сравнении с первым этапом, в то время как у травмированных первой группы данный показатель оставался стабильным в течение всего периода наблюдения. При изучении абсолютного количества T-хелперов у пострадавших первой группы выявлен достоверный рост данного показателя уже на 4-7 сутки посттравматического периода, а к 7-10 суткам абсолютное количество T-хелперов в 1,64 раз превышало исходные значения. У травмированных второй группы уровень T-хелперов прогрессивно снижался к 7-10 суткам до критических значений и на третьем этапе исследования был в 2,27 раз ниже, чем у пострадавших первой группы.

Относительное количество T-супрессоров у пострадавших обеих групп значительно не изменялось и оставалось стабильным в течение всего посттравматического периода, однако, к 10-м суткам у пострадавших первой группы данный показатель был в 1,54 раза ниже, чем во второй. При исследовании абсолютного числа T-супрессоров следует отметить, что у травмированных первой группы данный показатель достоверно возрос к четвертым суткам наблюдения.

При анализе относительного числа В-лимфоцитов выявлено, что у пострадавших первой группы к 7-10 суткам наблюдения отмечена тенденция к повышению данного показателя, в то время как у травмированных второй группы уже с 4-7 суток выявлена тенденция к снижению данного показателя. На третьем этапе исследования у травмированных второй группы относительное число В-лимфоцитов было ниже, чем у пострадавших первой группы. Абсолютное число В-лимфоцитов в первой группе достоверно возросло уже с 4-7 суток, а к 7-10 суткам данный показатель был 1,94 раза выше исходного уровня. В то же время, у травмированных второй группы абсолютное число В-

лимфоцитов оставалось стабильно низким в течение всего периода исследования, причем к третьему этапу данный показатель был в 2,07 раз ниже, чем в первой.

Значительные различия между группами в уровне иммуноглобулина G плазмы были отмечены уже на первом этапе исследования. У пострадавших первой группы данный показатель был на 70% выше, чем во второй, причем в последующем, уровень иммуноглобулина G у пострадавших первой группы возрос к третьему этапу исследования на 30% в сравнении с первым этапом. У травмированных второй группы уровень иммуноглобулина G оставался крайне низким и к 8-10 суткам исследования был в 2,6 раза ниже, чем в первой группе.

Уровень иммуноглобулина A у пострадавших первой группы оставался относительно стабильным в течение всего периода исследования, в то время, как у травмированных второй группы, данный показатель неуклонно снижался и к третьему этапу исследования был в 2,7 раз ниже, чем на первом этапе.

Уровень иммуноглобулина M у пострадавших обеих групп достоверно возрос к 7-10 суткам исследования. Однако, у травмированных первой группы к третьему этапу исследования данный показатель был в 1,8 раз выше, чем во второй.

Таким образом, при развитии СПОН у пострадавших отмечаются: лимфопения, снижение уровня Т-лимфоцитов, а именно Т-хелперов до критических значений, стабильно низкие уровни В-лимфоцитов, снижение в сыворотке крови уровней иммуноглобулинов основных классов. Причиной данных изменений в специфическом иммунном ответе, вероятно, являются нарушения фагоцитоза, антигенной презентации, экспрессии молекул ГКГ II типа в клетках моноцитарно-макрофагального звена. Вследствие этих изменений нарушаются макрофаг-Т-лимфоцит кооперация, активация Т-хелперов, которые в свою очередь ответственны

за процессы активации В-лимфоцитов и трансформацию их в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулины.

Выводы.

1. СПОН вследствие тяжелой политравмы характеризуется значительными изменениями в клеточном и гуморальном звеньях специфического иммунного ответа.
2. При развитии СПОН у пострадавших отмечаются: лимфопения, снижение уровня Т-лимфоцитов, а именно Т-хелперов, стабильно низкие уровни В-лимфоцитов, снижение в плазме крови уровней иммуноглобулинов основных классов.
3. Результатом вышеперечисленных изменений является нарушение продукции как сывороточных антител, так и секреторных, что может привести к значительной бактериальной колонизации слизистых, отсутствию адекватного иммунного ответа и персистенции инфекционных осложнений у тяжелотравмированных.

Список использованной литературы

1. Baker CC, Oppenheimer L, Lewis FR, et al: The epidemiology of trauma death. Am J Surg., V.140; P.144-150; 1980.
2. Bone RC: The pathogenesis of sepsis. Ann Intern Med., V. 115; P.457-469; 1991.
3. Bone RC: Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). JAMA., V. 268; P. 3452-3455; 1992.
4. Buzdon MM, Napolitano LM, Shi HJ, et al: Femur fracture induces site-specific changes in T-cell immunity. J Surg Res., V. 82; P.201-208; 1999
5. Chaudry IH, Ayala A: Immunological Aspects of Hemorrhage. Austin, TX, Medical Intelligence Unit, RG Landes Company, 1992

6. Chaudry IH, Ayala A, Ertel W, et al: Hemorrhage and resuscitation: Immunological aspects [editorial review]. *Am J Physiol.*, V. 259., P. 663-678; 1990
7. Faist E, Kupper TS, Baker CC, et al: Depression of cellular immunity after major injury: Its association with post traumatic complications and its restoration with immunomodulatory agents. *Arch Surg* V.121; P.1000-1005; 1986
8. Faist E, Mewes A, Strasser T, et al: Alteration of monocyte function following major injury. *Arch Surg.*, V. 123; P.287-292; 1988.
9. Faist E, Wichmann M, Kim C: Immunosuppression and immunomodulation in surgical patients. *Curr Opin Crit Care.*, V. 3; P.293-298; 1997.
10. Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, et al: Septic shock: pathogenesis. *Lancet.*, V. 338; P.732-736; 1991.
11. Goris RJ, TeBoekhorst T, Nuytinck J, et al: Multiple-organ failure: Generalized auto destructive inflammation. *Arch Surg.*, V.120; P.1109-1115; 1985.
12. Guirao X, Lowry SF: Biologic control of injury and inflammation: Much more than too little or too late. *World J Surg.*, V. 20; P. 437-446; 1996
13. Harris BH, Gelfand JA: The immune response to trauma. *Semin Pediatr Surg .*, V. 4; P. 77-82; 1995.
14. Lederer JA, Rodrick ML, Mannick JA: The effects of injury on the adaptive immune response. *Shock.*, V. 11; P.153-159; 1999.
15. Markewitz A, Faist E, Weinhold C, et al: Alterations of cell-mediated immune response following cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.*, V. 7; P.193-199; 1993.
16. McRitchie DI, Girotti MJ, Rotstein OD, et al: Impaired antibody production in blunt trauma. *Arch Surg.*, V. 125; P.91-96; 1990.

17. O'Mahony Palder SB, Wood JJ, McIrvine A, et al: Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. J Trauma., V. 24; P.869-875; 1984.
18. Rose S, Marzi I: Pathophysiologie des Polytraumas [Pathophysiology of polytrauma]. Zentralbl Chir., V. 121: P. 896-913; 1996.

Резюме.

Характеристика змін в клітинному та гуморальному імунітеті у постраждалих з синдромом полиорганної недостатності внаслідок тяжкої політравми.

I.R.Малиш, Л.В. Згржебловська. Київ, Україна

Ключові слова: політравма, СПОН, клітинний та гуморальний імунітет.

Стаття присвячена вивченню показників клітинного та гуморального імунітету у постраждалих з розвитком СПОН внаслідок тяжкої політравми. Встановлено, що при розвитку СПОН у клітинній та гуморальних ланках імунної відповіді відмічаються наступні зміни: лімфопенія, зниження рівню Т-лімфоцитів, а саме Т-хелперів до критичних значень, стабільно низькі рівні В-лімфоцитів, зниження у сироватці крові рівней основних імуноглобулінів. Результатом цих змін є порушення продукції плазматичних та секреторних антитіл, що призводить до значної бактеріальної колонізації слизових оболонок, відсутності адекватної імунної відповіді та персистенції інфекційних ускладнень у тяжкотравмованих.

Summary

I.R. Malysh, L.V. Zgrzheblovska. The impairment of cellular and humoral immunity of multiply-injured patients with MOF. Kyiv, Ukraine.

Key words: multiply injury, MOF, cellular and humoral immunity.

The article is devoted to investigation of cellular and humoral immunity of multiply-injured patients with MOF. It was established that development of MOF is characterized by lymphopenia, decrease of T-cells, T-helpers, B-cells,

low levels of immunoglobulins. As a result of these changes are bacterial colonisation of mucosa, inappropriate immune response and persistence of infection complications among multiply-injured patients.