

Влияние интермиттирующей вено-венозной гемодильтрации на цитокиновый профиль у пострадавших с тяжелой политравмой.

**И.Р. Малыш, П.Д. Дворский,
И.В. Бондаренко, 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 влияния интермиттирующей вено-венозной гемодильтрации на показатели спонтанной и индуцированной продукции цитокинов, их уровню в плазме у тяжелотравмированных. Выявлено, что проведение в посттравматическом периоде интермиттирующей вено-венозной гемодильтрации у пострадавших с тяжелой политравмой способствует ограничению выраженности системного воспалительного ответа, снижает уровень провоспалительных цитокинов в плазме, сохранению спонтанной продукции как про так и противовоспалительных цитокинов клетками моноцитарно-макрофагального звена, сохранению индуцированной продукции как про так и противовоспалительных цитокинов в иммуноцитах.

Ключевые слова: политравма, цитокины, вено-венозная гемодильтрация, спонтанная продукция, индуцированная продукция

Введение.

Политравма с характерными особенностями ее патогенеза стала особенно важной актуальной проблемой современной интенсивной терапии[1]. Множественные и обширные повреждения опорно-двигательного аппарата, мягких тканей, внутренних органов, сочетающиеся с нарушением витальных функций, трудности диагностики,

сложности при разработке лечебной тактики обусловили необходимость использования более совершенных методов обследования и лечения этого тяжелого и сложного контингента пациентов [2,3]. Основным показателем незавершенности решения данной проблемы являются неудовлетворительные результаты лечения пострадавших с тяжелой политравмой: высокая летальность и значительная частота развития осложнений в посттравматическом периоде, и в первую очередь, развитие синдрома полиорганной недостаточности [4,5].

Причины развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) при политравме многообразны, но одну из ведущих ролей, по нашему мнению, играет массивная продукция медиаторов воспаления в ответ на тяжелую травму[6]. Реактивные кислородные радикалы, провоспалительные цитокины, лейкотриены, простагландины являются важнейшими причинами нарушений сосудистого тонуса, депрессии миокарда, повреждения эндотелия, альвеолярных и интестинальных эпителиоцитов. Все вышеперечисленные факторы играют важную роль в развитии синдрома ранней полиорганной недостаточности[7,8]. Учитывая тот факт, что активация продукции цитокинов является одним из важнейших компонентов стрессорного ответа организма на травму, а проведение вено-венозной гемодиализации позволяет эффективно удалить провоспалительные медиаторы из кровотока, мы изучили влияние интермиттирующей вено-венозной гемодиализации на цитокиновый профиль у пострадавших с тяжелой политравмой.

Материалы и методы.

Обследовано 40 пострадавших в возрасте от 16 до 60 лет с тяжелой кранио-торако-абдомино-скелетной травмой. Тяжесть состояния этих пострадавших при поступлении была оценена по шкале APACHE-II и составила $25 \pm 2,5$ баллов, тяжесть травмы по шкале ISS составляла $30 \pm 2,1$ балл, всем пострадавшим, ввиду наличия тяжелой черепно-мозговой и торакальной травмы в посттравматическом периоде была показана

длительная ИВЛ. У пострадавших первой группы (20 человек) была проведена стандартная интенсивная терапия, у травмированных второй группы (20 человек) комплекс интенсивной терапии был дополнен использованием на 3-4 сутки посттравматического периода интермиттирующей вено-венозной гемодиализации. Показаниями для проведения интермиттирующей вено-венозной гемодиализации были: манифестация в посттравматическом периоде ССВО (с проявлением всех 4 критериев), наличие признаков синдрома острого легочного повреждения, почечной дисфункции. Противопоказаниями для проведения процедуры были: выраженная гемодинамическая нестабильность, нарушения коагуляции (АЧТВ более 45 сек и протромбиновое время свыше 20 сек, фибриноген менее 2 г/л), наличие источника с нестабильным гемостазом (геморрагические ушибы головного мозга, переломы костей таза, забрюшинные гематомы). Скорость ультрафильтрации составляла 20мл/кг/ч; длительность процедуры-8 часов; объем гепаринизации-20 000 Ед. По демографическим показателям, тяжести травмы, тяжести состояния при поступлении данные группы были сопоставимы.

Для изучения спонтанной и индуцированной секреции цитокинов иммунными клетками исследовались мононуклеарные клетки периферической крови. Для определения уровня цитокинов использовались коммерческие наборы Diaclone. Полученные супернатанты использовались для тестирования в соответствии с рекомендациями изготовителя при помощи иммуноферментного метода на приборе StatFax 303 Plus.

Результаты обработаны с помощью компьютерной программы Excel. Наличие различий между этапами исследования оценивали с использованием дисперсионного анализа повторных измерений, достоверность различий повторных измерений оценивали с помощью t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Достоверность различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение.

При изучении уровня цитокинов в плазме у пострадавших обеих групп (таблица 1) оказалось, что у травмированных второй группы уровень ФНО-альфа, Ил-1, Ил-6, Ил-8 были несколько ниже, а уровень Ил-10 был на 24%; Ил-4- на 16,7% выше, чем у пострадавших первой группы. Это свидетельствует об ограничивающем влиянии вено-венозной гемодиализации на развитие системного воспалительного ответа.

К 4-7 суткам у травмированных второй группы выявлено достоверное снижение уровней как про так и противовоспалительных цитокинов. Так, уровень ФНО-альфа снизился на 11,9%; Ил-1- на 14,5%; Ил-6- на 15,45%; Ил-8- на 22%; Ил-10- на 23,4%; Ил-4-на 24%. Более того, на данном этапе исследования, уровень цитокинов в плазме у пострадавших второй группы был значительно ниже в первой, так уровень ФНО-альфа был на 31,4%; Ил-1-на 12,7%; Ил-8-на 25,6% ниже, чем в первой группе. Аналогичные результаты получены и на третьем этапе исследований. Так, у травмированных второй группы уровень ФНО-альфа снизился на 21,8%, Ил-1- на 34,8%; Ил-6 на 28,6%; интерферона –гамма на 36,09%; Ил-4 на 26,5%; Ил-10 на 22,4% в сравнении с первым этапом исследования. В то же время, у пострадавших первой группы сохранялись стабильно высокие уровни в плазме провоспалительных цитокинов, наряду с возрастанием к 7-10 суткам уровней противовоспалительных цитокинов. Так, у травмированных второй группы на третьем этапе исследования уровень ФНО-альфа был на 22,7%; Ил-8 на 25,4%; Ил-4 на 23,7%; Ил-10 на 14,9% ниже, чем у пострадавших первой группы.

Таким образом, проведение интермиттирующей вено-венозной гемодиализации в раннем посттравматическом периоде способствует ограничению выраженности системного воспалительного ответа, снижает уровень провоспалительных цитокинов в плазме.

Проведение интермиттирующей гемодиализации влияет также и на спонтанную продукцию цитокинов клетками моноцитарно-лимфоцитарной системы, что представлено в таблице 2. Так, у пострадавших второй группы уровни спонтанной продукции Ил-6, Ил-8, интерферона-гамма были на 13,2%; 44,5%; 12,3% соответственно ниже, чем у пострадавших первой группы, в то время, как уровни спонтанной продукции Ил-10 был на 22,4%, а Ил-4- на 23,2% выше. К 4-7 суткам у пострадавших первой группы отмечалось снижение спонтанной продукции Ил-1 на 26%; интерферона-гамма на 10,73%, в то время как у травмированных второй группы выявлено возрастание спонтанной продукции данных цитокинов. К 7-10 суткам посттравматического периода у пострадавших первой группы отмечалось значительное снижение уровня спонтанной продукции провоспалительных цитокинов. Так, уровень спонтанной продукции ФНО-альфа был на 54,5%; Ил-1- на 53,45%; Ил-6- на 22,32% ниже в сравнении с первым этапом исследования. В то же время, у травмированных второй группы уровень спонтанной продукции как про- так и противовоспалительных цитокинов оставался стабильно высоким. Так, на третьем этапе исследования у травмированных второй группы уровень спонтанной продукции ФНО-альфа был на 41%; Ил-1 на 53,4%; Ил-6 на 13,4%, выше чем у пострадавших первой группы.

Таким образом, проведение интермиттирующей гемодиализации способствует сохранению спонтанной продукции как про так и противовоспалительных цитокинов клетками моноцитарно-макрофагального звена.

В определенной степени интермиттирующая гемодиализация влияет и на индуцированную продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками. Как следует из таблицы 3, на первом этапе исследования, у травмированных второй группы уровень индуцированной продукции ФНО-альфа и Ил-4 был несколько выше, чем в

первой группе. Ко второму этапу исследования у пострадавших первой группы выявлено снижение уровня индуцированной продукции Ил-10-на 20,6%. К третьему этапу исследования у пострадавших первой группы выявлено глобальное снижение уровней индуцированной продукции провоспалительных цитокинов, так, уровень индуцированной продукции ФНО-альфа снизился на 45,1%; Ил-1 – на 55,2%; интерферона-гамма-на 18,5% в сравнении с первым этапом исследования. В то же время, у травмированных второй группы сохранялись стабильные показатели индуцированной продукции как про- так и противовоспалительных факторов. Так, во второй группе к 7-10 суткам посттравматического периода уровень индуцированной продукции ФНО-альфа, Ил-1, интерферона-гамма был значительно выше, чем у пострадавших первой группы. Так, проведение интермиттирующей гемодиализации способствовало сохранению индуцированной продукции как про так и противовоспалительных цитокинов в иммунocyтах.

Таким образом, проведение в посттравматическом периоде интермиттирующей гемодиализации у пострадавших с тяжелой политравмой способствует ограничению выраженности системного воспалительного ответа, снижает уровень провоспалительных цитокинов в плазме, сохранению спонтанной продукции как про так и противовоспалительных цитокинов клетками моноцитарно-макрофагального звена, сохранению индуцированной продукции как про так и противовоспалительных цитокинов в иммунocyтах.

Выводы.

1. Метод гемодиализации является эффективным методом интенсивной терапии у пострадавших с тяжелой политравмой, одним из возможных ее механизмов является протективное воздействие на течение синдрома системного воспалительного ответа.

2. Проведение гемодильтрации способствует ограничению выраженности системного воспалительного ответа, путем снижения уровней провоспалительных цитокинов в плазме.

3. Использование в посттравматическом периоде гемодильтрации у пострадавших способствует сохранению спонтанной продукции как про так и противовоспалительных цитокинов клетками моноцитарно-макрофагального звена.

4. Проведение гемодильтрации способствовало сохранению индуцированной продукции как про так и противовоспалительных цитокинов в иммуноцитах.

Список использованной литературы

1. Трещинский А.И. Анестезиологические концепции лечения шока и политравмы // Матеріали ІІ Національного Конгресу анестезіологів України.-Харків, 1996.- С. 27-28.

2. Secor H.V. The inflammatory/immune response in critical illness.// Crit. Care Nurse Clin. North. Am. 1994.-Vol. 6, №1.-P.309-319.

3. Darville T., Giroir B., Jacobs R. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Immunology and potential immunotherapy.// Infection.-2003.-Vol. 21, №1.-P.279-290.

4. Bone R.C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. // Crit. Care Med.- 1996.-Vol. 24, №5.-P.163-172.

5. Ackerman M.H. The systemic inflammatory response, sepsis, and multiple organ dysfunction: New definitions for an old problem. // Crit. Care Nurs. Clin. North Am.- 1994.-Vol 6, №7.-P.243-250.

6. Conger ID. A controlled evaluation of prophylactic dialysis in post-traumatic acute renal failure// J. Trauma.-2005.-Vol.15.-P.1056-1063.

7. Piccini P, Dan M, Barbacini S. Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock// Intensive Crit. Care Med.-2006.-Vol. 32.-P. 80-86.

8. Bellomo R, Farmer M, Wright C. Treatment of sepsis-associated acute renal failure with continuous haemofiltration// Blood Purif.-2005.-Vol.13.-P.246-254.

Резюме.

Г.Г. Рошчін, І.Р. Малиш, П.Д.Дворський, І.В. Бондаренко, Л.В. Згржебловська. Вплив інтермітуючої вено-венозної гемодіафільтрації на спонтанну та індуковану продукцію цитокінів та їх рівень у плазмі у постраждалих з тяжкою політравмою.

Київ, Україна.

Ключові слова: політравма, гемодіафільтрація, цитокіни, спонтанна продукція, індукована продукція.

Стаття присвячена вивченню впливу інтермітуючої вено-венозної гемодіафільтрації на показники спонтанної та індукованої продукції цитокінів, їх рівню в плазмі у тяжкотравмованих. Показано, що проведення інтермітуючої вено-венозної гемодіафільтрації сприяє зниженню у плазмі рівней як прозапальних та і антизапальних цитокінів, попереджуючи таким чином прогресування системної запальної відповіді. Використання у посттравматичному періоді інтермітуючої вено-венозної гемодіафільтрації попереджає розвиток імуносупресії на тлі антигенного навантаження шляхом збереження високих рівней спонтанної продукції прозапальних цитокінів та попередження зростання рівней спонтанної продукції антизапальних факторів. Проведення інтермітуючої вено-венозної гемодіафільтрації також декілька обмежувало виснаження імуніцитів та сприяло корекції цитокінпродукуючих властивостей імунікомпетентних клітин шляхом збереження високих рівней індукованої продукції цитокінів.

Summary

G.G. Roschin, I.R. Malysh, P.D.Dvorskiy, I.V.Bondarenko, L.V. Zgrzheblovska. The influence of intermittent veno-venous haemodiafiltration on spontaneous and stimulated production of cytokines and their system level in multiply-injured patients.

Kyiv, Ukraine.

Key words: multiply injury, haemodiafiltration, cytokines, spontaneous production, stimulated production.

The article is devoted to investigation of the influence of intermittent veno-venous haemodiafiltration on spontaneous and stimulated production of cytokines and their system level in multiply-injured patients. It was established that intermittent veno-venous haemodiafiltration limits the severity of SIRS, descends the levels of proinflammatory and antiinflammatory cytokines in plasma, preserves high levels of spontaneous production of proinflammatory cytokines, preserving high levels of stimulated production of proinflammatory and antiinflammatory cytokines.
