

Влияние анальгоседации на уровень спонтанной и индуцированной продукции цитокинов и их уровень в плазме у пострадавших с тяжелой политравмой.

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 влияния анальгоседации на показатели спонтанной и индуцированной продукции цитокинов, их уровню в плазме у тяжелотравмированных. Выявлено, что проведение анальгоседации способствует снижению в плазме уровней как про так и противовоспалительных цитокинов, предупреждая таким образом прогрессирование системного воспалительного ответа. Использование в посттравматическом периоде анальгоседации у пострадавших предупреждает развитие иммуносупрессии на фоне сохраняющейся антигенной нагрузки путем сохранения высоких уровней спонтанной продукции провоспалительных цитокинов и предупреждения возрастания уровней спонтанной продукции противовоспалительных факторов. Проведение анальгоседации несколько ограничивало истощение иммунцитов и способствовало коррекции цитокинпродуцирующей функции иммунокомпетентных клеток путем сохранения высоких уровней индуцированной продукции цитокинов.

Ключевые слова: политравма, цитокины, анальгоседация спонтанная продукция, индуцированная продукция

Введение.

Как показали исследования последних лет, нервная и иммунная система обладают не только рядом характерных общих особенностей

морфо-структурной организации, но и тесной взаимосвязью при развитии стрессорного ответа [1]. Медиаторами, обеспечивающими координацию функционирования данных систем в условиях стрессорного ответа являются регуляторные пептиды, продуцирующиеся как в нервной так и в иммунной системах (кортикотропин, тимозин, тиротропин, эндорфины и энкефалины) [1]. Одними из важнейших нейропептидов, регулирующих функцию иммунцитов являются эндорфины и энкефалины [1]. Связываясь с опиоидными рецепторами иммунокомпетентных клеток, опиоидные пептиды модулирует их активность, обеспечивая этим самым интегральное, корректирующее действие нейроэндокринной системы на иммунную[2]. Только эти области обладают способностью воспринимать, обрабатывать и хранить информацию, а также формировать определенный для конкретного раздражителя ответ через секрецию цитокинов, обеспечивая адаптацию организма и защиту его от повреждающих воздействий[3].

Одной из важнейших точек приложения действия опиоидных пептидов в условиях стрессорного ответа является тканевой метаболизм [4]. Последний в условиях развития стрессорной реакции подавляется опиатами опосредованно- через торможение высвобождения и периферического действия катехоламинов [5].

Ограничение энергетических потребностей организма при шоке под влиянием опиатов сочетается с повышением устойчивости тканей к кислородному голоданию[6]. Несомненно, опиоидергические механизмы в условиях развития стрессорного ответа организма на травму обеспечивают адаптацию организма к экстремальным воздействиям [7]. Вначале они направлены на реализацию активно-приспособительных форм защиты, а затем, на формирование пассивных способов приспособления организма к последствиям шокогенной травмы и ликвидации энергоструктурного дефицита [8].

Важным свойством опиоидных пептидов, как медиаторов нейро-иммунной оси является их способность к модуляции выделения гормонов гипоталамо-гипофизарной системы [9]. Так, бета-эндорфин, выделяющийся в гипофизе, способен локально ингибировать выделение вазопрессина, тем самым препятствуя развитию вазоконстрикции и ишемического повреждения тканей [10,11]. Опиоидные пептиды ингибируют биосинтез и освобождение кортикостероидов, в том числе и глюкокортикоидов. Они обладают способностью активировать подавляемую при стрессе секрецию инсулина, тирокальцитонина, соматотропина, то есть гормонов, которые участвуют в адаптивных эффектах стресс-реакции [11,12]. Система опиоидный пептид-рецептор стимулирует секрецию в гипоталамо-гипофизарной системе иммуномодуляторов: пролактина, мелатонина [13,14]. Следует отметить, что система опиоидный пептид-рецептор активируется практически во всех случаях при действии повреждающих стрессорных факторов, но в каждом отдельном случае она меняет свою активность на всех уровнях, соответственно модулируя иммунную активность организма [15,16]. Учитывая тот факт, что активация продукции цитокинов является одним из важнейших компонентов стрессорного ответа организма на травму, а эндогенная опиоидная система в данных условиях играет адаптивно-протективную роль [17], представляется целесообразным изучить влияние модуляции системы опиоидный пептид-рецептор на цитокиновый профиль у пострадавших с тяжелой политравмой.

Материалы и методы.

Обследовано 170 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. В зависимости от проведения методик анальгезии и седации пострадавшие были разделены на 2 группы.

В первой группе (100 человек) 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. У пострадавших второй группы, в которую вошли 70 человек, с целью проведения анальгезии, седации, адаптации с респиратором в первые 72 часа посттравматического периода мы применили методику анальгоседации. Методика проведения анальгоседации включала непрерывное введение фентанила в дозе 2,5-2,0 мкг/кг/час и пропофола в дозе 0,2 мг/кг/мин в первые сутки посттравматического периода, во вторые сутки посттравматического периода мы использовали непрерывное введение фентанила в дозе 1,7-2,0 мкг/кг /час, пропофола в дозе 0,1 мг/кг/мин, в третьи сутки посттравматического мы применяли непрерывное введение фентанила в дозе 1,4-1,7 мкг/кг/час, пропофола- 0,05 мг/кг/мин [17]. При выраженной дезадаптации пострадавших с респиратором мы дополняли проводимую анальгезию и седацию непрерывным введением сибазона 35-40 мкг/кг/час- в первые сутки посттравматического периода, 30-35 мкг/кг/час- во вторые сутки посттравматического периода, 25-30 мкг/кг/час – в третьи сутки посттравматического периода.

Для изучения спонтанной и индуцированной секреции цитокинов иммунными клетками мы исследовали мононуклеарные клетки периферической крови. Для определения уровня цитокинов использовались коммерческие наборы Diaclone. Супернатанты полученные вышеуказанной методикой, использовались для тестирования в соответствии с рекомендациями изготовителя при помощи иммуноферментного метода на приборе StatFax 303 Plus.

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

Результаты и их обсуждение.

Как показали исследования, представленные на таблице 1, у пострадавших 1-ой и 2-ой групп уже в 1-3 сутки посттравматического периода выявлены некоторые различия. Так, у травмированных второй группы уровень провоспалительных цитокинов, а именно, ФНО-альфа, Ил-6, Ил-8 был несколько ниже, а уровень противовоспалительных цитокинов: Ил-10, Ил-4, растворимых рецепторов к Ил-6 выше, чем у пострадавших первой группы. Это свидетельствует о лимитирующем влиянии анальгоседации на развитие системного воспалительного ответа.

К 4-7 суткам у травмированных второй группы выявлено достоверное снижение уровней как про так и противовоспалительных цитокинов. Следует также отметить, что на данном этапе исследования во второй группе уровни про и противовоспалительных цитокинов были ниже, чем в первой группе. Аналогичные результаты получены и на третьем этапе исследований. Так, у травмированных второй группы уровень ФНО-альфа снизился на 23,7%, Ил-1- на 36,9%; Ил-6 на 29,4%; интерферона – гамма на 35,08%; Ил-4 на 27,4%; Ил-10 на 23,6% 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 23,6%; Ил-8 на 27,3%; Ил-4 на 22,6%; Ил-10 на 15,8% ниже, чем у пострадавших первой группы.

Таким образом, проведение анальгоседации способствует снижению в плазме уровней как про так и противовоспалительных цитокинов, предупреждая таким образом прогрессирование системного воспалительного ответа.

Определенное влияние имеет анальгоседация и на спонтанную продукцию цитокинов клетками моноцитарно-лимфоцитарной системы, что представлено в таблице 2. Как показали исследования, уже на 1-3 сутки

посттравматического периода в группах были выявлены определенные различия. Так, у травмированных второй группы уровень спонтанной продукции Ил-6, Ил-8, интерферона-гамма был ниже, чем у пострадавших первой группы, в то время, как уровни спонтанной продукции Ил-10, Ил-4, растворимых рецепторов к Ил-1 и Ил-6 были выше. Эти данные свидетельствуют о том, что проведение анальгоседации, в некоторой мере способствует сохранению баланса между про и противовоспалительными цитокинов на ранних стадиях травматической болезни. К 4-7 суткам у пострадавших первой группы отмечалось снижение спонтанной продукции Ил-1, Ил-6, интерферона-гамма, 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 глобальное снижение уровня спонтанной продукции провоспалительных цитокинов. Так, уровень спонтанной продукции ФНО-альфа был в 1,5 раз; Ил-1- в 2,2 раза; Ил-6-в 1,27 раз ниже в сравнении с первым этапом исследования. Наряду с этим, на данном этапе исследования у пострадавших первой группы было выявлено возрастание спонтанной продукции противовоспалительных факторов: Ил-4, растворимых рецепторов к Ил-1, Ил-6. 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 в 1,65 раз; Ил-1 –в 2,24 раза; Ил-6-в 1,16 раз выше, чем у пострадавших первой группы.. Наряду с этим, у травмированных второй группы уровень спонтанной продукции Ил-4 был на 6,6%, растворимых рецепторов к Ил-1 –на 10,5%; растворимых рецепторов к Ил-6 – на 28,3% ниже, чем у пострадавших первой группы.

Таким образом, проведение анальгоседации у пострадавших предупреждает развитие иммуносупрессии на фоне сохраняющейся антигенной нагрузки путем сохранения высоких уровней спонтанной

продукции провоспалительных цитокинов и предупреждении возрастания уровней спонтанной продукции противовоспалительных факторов.

Значительное влияние имеет анальгоседация на индуцированную продукцию цитокинов клетками моноцитарно-лимфоцитарной системы. Эти данные представлены в таблице 3.

В 1-3 сутки посттравматического периода уровень индуцированной продукции ФНО-альфа и Ил-4 у травмированных второй группы был несколько выше, чем у пострадавших первой группы. К 4-6 суткам посттравматического периода, у пострадавших первой группы выявлено некоторое снижение уровня индуцированной продукции Ил-6, Ил-10, наряду с возрастанием уровня индуцированной продукции растворимых рецепторов к Ил-6. У травмированных второй группы на данном этапе исследования отмечалось достоверное снижение уровня индуцированной продукции Ил-8. К 7-10 суткам посттравматического периода у пострадавших первой группы выявлено глобальное снижение уровней индуцированной продукции провоспалительных цитокинов, что свидетельствует об истощении цитокинпродуцирующей функции моноцитарно-лимфоцитарной системы. Так, уровень индуцированной продукции ФНО-альфа был в 1,85 раз; Ил-1 – в 2,33 раза; интерферона-гамма-в 1,24 раза ниже в сравнении с первым этапом исследования. В то же время, у травмированных второй группы сохранялись стабильно высокие уровни индуцированной продукции как про- так и противовоспалительных факторов. Так, у травмированных второй группы к 7-10 суткам посттравматического периода уровень индуцированной продукции ФНО-альфа был в 2,2 раз; Ил-1- в 2,38 раз; интерферона- гамма –в 1,15 раз выше, чем у пострадавших первой группы. Наряду с этим, уровень индуцированной продукции растворимых рецепторов к Ил-6 у травмированных второй группы был в 1,48 раз ниже, чем у пострадавших первой группы.

Поскольку индуцированная продукция цитокинов является функциональной характеристикой моноцитарно-лимфоцитарной системы, проведение анальгоседации предупреждало истощение иммуноцитов и способствовало сохранению цитокинпродуцирующей функции иммунокомпетентных клеток.

Таким образом, проведение в посттравматическом периоде анальгоседации у пострадавших с тяжелой политравмой лимитирует увеличение в плазме уровня провоспалительных цитокинов, способствует, сохранению спонтанной секреторной способности иммуноцитов в условиях высокой антигенной нагрузки, предупреждает нарушение активации иммуноцитов и истощение цитокинпродуцирующих функций иммунных клеток.

Выводы.

1. Проведение анальгоседации способствует снижению в плазме уровней как про так и противовоспалительных цитокинов, предупреждая таким образом прогрессирование системного воспалительного ответа.

2. Использование в посттравматическом периоде анальгоседации у пострадавших предупреждает развитие иммуносупрессии на фоне сохраняющейся антигенной нагрузки путем сохранения высоких уровней спонтанной продукции провоспалительных цитокинов и предупреждения возрастания уровней спонтанной продукции противовоспалительных факторов.

3. Проведение анальгоседации способствует коррекции цитокинпродуцирующей функции иммунокомпетентных клеток путем сохранения высоких уровней индуцированной продукции цитокинов.

Список использованной литературы

1. Jankovic B.D., Radulovic J. Enkephalins, brain and immunity: Modulation of immune responses by methionine-enkephalin injected into the cerebral cavity. // Int. J. Neurosci.-2002.-Vol. 67, №3.-P.241-270

2. Qiu Y., Peng Y., Wang J. Immunoregulatory role of neurotransmitters. // *Adv. Neuroimmunol.*-2002.-Vol.6,№2.-P.223-231.
3. Carroll K.C., Atkins P.J., Herold G.R. Pain assessment and management in critically ill postoperative and trauma patients: A multisite study. // *Am. J. Crit. Care.*-Vol.8,№4.-P.105-117.
4. Caswell D.R., Williams J.P., Vallejo M. Improving pain management in critical care. // *Jt. Comm. J. Qual. Improv.*-1999.-Vol. 22, №4.-P.702-712.
5. Carr D.B. Preempting the memory of pain.// *JAMA.*-1998.-Vol. 279, №6.-P.1114-1115.
6. Carroll K.C., Atkins P.J., Herold G.R. Pain assessment and management in critically ill postoperative and trauma patients: A multisite study. // *Am. J. Crit. Care.*-1999.-Vol.8,№4.-P.105-117.
7. Epstein J., Breslow M.J. The stress response of critical illness. // *Crit. Care Clin.*-Vol. 15, №3.-P.17-33.
8. Whipple J.K., Lewis K.S., Quebbeman E.J. Analysis of pain management in critically ill patients. // *Pharmacotherapy.*-1998.-Vol. 15, №3.-P.592-599.
9. Coursin D.R., Coursin D.B. Survivors, beware of posttraumatic stress disorder: What shall we tell the Men in Black? // *Crit. Care Med.*-1998.-Vol. 26, №2.-P.634-635.
10. Galley H.F., DiMatteo M.A., Webster N.R. Immunomodulation by anaesthetic, sedative and analgesic agents: Does it matter? // *Intensive Care Med.*-2000.-Vol.26,№3.-P.267-274.
11. Kollef M.H., Levy N.T., Ahrens T.S. The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. // *Chest.*-1998.-Vol. 114,№4.-P.541-548.
12. Tubaro E., Borelli G., Croce C. Effect of morphine on resistance to infection.//*Infect.Dis.*-2003.-Vol.148,№3.-P.656-666.
13. Young C., Knudsen N., Hilton A. Sedation in the intensive care unit. // *Crit. CareMed.*-2000.-Vol.28,№4.-P.86-88.
14. Louvelle J.M. Sedation in the intensive care unit: An overview. // *Can. J. Hosp. Pharm.*-1998.-Vol. 48, №2.-P.344-347.

15. Sun X., Quinn T., Weissman C. Patterns of sedation and analgesia in the postoperative ICU patient. // Chest.-2002.-Vol.101, №5.-P.1625-1626.
16. Vuyk J. Pharmacokinetics and pharmacodynamic interactions between opioids and propofol. // J. Clin. Anesth.-1997.-Vol. 9, № 1.-P.23-28.
17. Watling S., Dasta J., Seidl E. Sedatives, analgesics, and paralytics in the ICU.// Annals of Pharmacotherapy.-1999.-Vol. 31, №3.-P.148-153.

Резюме.

І.Р. Малиш, Л.В. Згржебловська. Вплив аналгоседації на спонтанну та індуквану продукцію цитокінів та їх рівень у плазмі у постраждалих з тяжкою політравмою.

Київ, Україна.

Ключові слова: політравма, аналгоседація, цитокіни, спонтанна продукція, індуквана продукція.

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

Summary

I.R. Malysh, L.V. Zgrzheblovskaya. The influence of analgosedation on spontaneous and stimulated production of cytokines and their system level in multiply-injured patients.

Kyiv, Ukraine.

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

The article is devoted to investigation of . the influence of analgosedation on spontaneous and stimulated production of cytokines and their system level in multiply-injured patients. It was established that analgosedation provides a decrement of proinflammatory and antiinflammatory cytokines in plasma. Analgosedation preserves high levels of spontaneous production of proinflammatory cytokines and limits the increase of spontaneous production of antiinflammatory cytokines. Analgosedation also limited the exhaustion of immunocytes and corrected the production of cytokines by preserving high levels of stimulated production of cytokines.
