

Влияние раннего энтерального и парентерального питания в сочетании с анальгоседацией на показатели клеточного и гуморального иммунитета 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 показателей клеточного и гуморального иммунитета у тяжелотравмированных. Проведение у пострадавших анальгоседации позволяет предупредить снижение общего числа лимфоцитов, уровня Т-лимфоцитов, в частности, Т-хелперов, лимитировать угнетение пролиферации В-лимфоцитов, обеспечить достаточную продукцию иммуноглобулинов основных классов. Проведение раннего парентерального и энтерального питания у пострадавших с тяжелой политравмой позволяет лишь в некоторой мере сохранить пролиферацию В-лимфоцитов и продукцию ими иммуноглобулинов G и A. Проведение анальгоседации в сочетании с ранним парентеральным и энтеральным питанием у пострадавших с тяжелой политравмой позволяет ограничить выраженность лимфопении, в значимой мере предупредить снижение уровня Т-лимфоцитов, в частности, Т-хелперов, сохранить пролиферацию В-лимфоцитов и синтез ими основных иммуноглобулинов

Ключевые слова: политравма, клеточный и гуморальный иммунитет, анальгоседация, раннее энтеральное и парентеральное питание

Введение.

Сегодня известно, что тяжелая травма зачастую сопровождается выраженными нарушениями в клеточном и гуморальном иммунитете[1]. Причиной развития этих нарушений является развитие на фоне тяжелого травматического повреждения ССВО и СПОН[2]. Именно нарушения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета в дальнейшем приводят к развитию у тяжелотравмированных нозокомиальных инфекций и сепсиса[3].

Травматический шок, являясь индуктором депрессии процессов антигенной презентации в макрофаге и моноците, снижает экспрессию молекул ГКГ II типа, вследствие чего, с одной стороны, нарушается клиренс бактерий, а с другой, утрачивается способность макрофага к активации Т-лимфоцита[4]. Вследствие травматического шока увеличивается секреция макрофагом простагландина E1 и E2, что в свою очередь, ведет к супрессии макрофагов, Т и В-клеток, натуральных киллеров, нейтрофилов за счет снижения на поверхности клеток количества рецепторов и роста уровня цАМФ[5]. Супрессия антигенной презентации, возникающая на фоне геморрагического шока угнетает активацию Т-лимфоцитов и ведет к развитию Т-анергии[6]. Таким образом, угнетение функции Т и В-клеток вторичны по отношению к нарушениям функции макрофагов. Механическая травма также вызывает значительные изменения в продукции цитокинов макрофагами, а следовательно, и в активации клеточного и гуморального иммунитета[7].

Для механической травмы характерно: увеличение продукции простагландина E2 макрофагами; угнетение синтеза Ил-2 лимфоцитами, потеря Т-клетками рецепторов к Ил-2; увеличение на макрофагах экспрессии рецепторов к CD14 и сенситизации их к липополисахариду; продукция большого количества иммуносупрессанта TGF-бета, который ответственный за угнетение фагоцитарной функции нейтрофилов и макрофагов, супрессию активации Т-клеток[8].

Таким образом, механическая травма вызывает выделение в макрофагах иммуносупрессантов неспецифического и специфического

иммунитета, а также угнетает выделение основного регулятора пролиферации Т-лимфоцитов- Ил-2 на фоне повышенной сенситизации к липополисахариду[9].

Для иммунного ответа при тяжелой травме характерно:

1 Массивная антигенемия вследствие: некроза тканей на фоне медиаторно-ферментной агрессии; органной ишемии и гипоксии тканей; микротромбоза сосудов; прорыва защитных барьеров; воздействия на клетки окислительного стресса[10].

2. Дисбаланс цитокиновой регуляции[10]

3. Неспецифическая иммуносупрессия за счет: повышения уровней антитивовоспалительных цитокинов, растворимых рецепторов к провоспалительным цитокинов, простагландинов, глюкокортикоидов, эндотоксиновой толерантности моноцитов и макрофагов[10].

4. Специфическая иммуносупрессия за счет: блокады антигенраспознающих структур иммунных клеток, уменьшения количества Т и В-клеток вследствие некроза и апоптоза, иммуносупрессии бактериальными суперантигенами, анергии зрелых эффекторных лимфоцитов[10].

Персистенция длительное время всех четырех факторов ведет к хронизации инфекционного процесса, диссеминации инфекции, утяжелению эндотоксикоза, нарушению процессов репарации и регенерации тканей, результатом вышеперечисленных явлений является прогрессирование сепсиса и СПОН[10].

На наш взгляд, учитывая тот факт, что проведение анальгоседации, а также анальгоседации в сочетании с тотальным энтеральным и парентеральным питанием позволяет скорректировать уровень цитокинов в плазме, сохранить достаточно высокий уровень спонтанной и индуцированной продукции цитокинов иммунными клетками целесообразно изучить влияние двух вышеперечисленных стратегий и на показатели клеточного и гуморального иммунитета у тяжелотравмированных.

Материалы и методы

Обследовано 270 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 применяемых методик интенсивной терапии травмированные были разделены на 4 группы. В первой группе анальгезия в течение первых 72 часов посттравматического периода обеспечивалась путем внутримышечного введения омнопона в дозе 0,3 мг/кг каждые 5 часов, при проведении продленной ИВЛ седация и адаптация с респиратором проводилась путем болюсного внутривенного введения тиопентала-натрия в дозе 1-2 мг/кг каждые 2 часа, а при его неэффективности, путем болюсного введения ардуана в дозе 0,05 мг/кг. У травмированных первой группы в постшоковом периоде, начиная с вторых суток применяли стимуляторы перистальтики (церукал 0,7мг/кг/сут, прозерин 2мкг/кг/сут, убретид 1,4 мкг/кг/сут), проведение энтерального питания при этом стало возможным только с 4-5 суток посттравматического периода. 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. У пострадавших третьей группы, в посттравматическом периоде анальгезия в течение первых 72 часов посттравматического периода обеспечивалась путем болюсного внутримышечного введения омнопона в дозе 0,3 мг/кг каждые 5 часов, при проведении продленной ИВЛ седация и адаптация с респиратором проводилась путем болюсного внутривенного введения тиопентала-натрия в дозе 1-2 мг/кг каждые 2 часа, а при его неэффективности, путем болюсного введения ардуана в дозе 0,05 мг/кг, интенсивная терапия у травмированных данной группы была дополнена проведением раннего парентерального и энтерального питания. Проведение раннего парентерального питания начиналось со вторых суток посттравматического периода и включало: введение препаратов, содержащих многоатомные спирты, а именно:

сорбилакт в дозе 4мл/кг/сут и реосорбилакт в дозе 5 мл/кг/сут а также аминокислотных смесей, содержащих разветвленные аминокислоты и аминокислоты - иммуномодуляторы (глутамин и аргинин) в дозе 1,5 г/кг/сут. Парентеральное питание по данной схеме мы проводили в течение вторых-пятых суток посттравматического периода. У пострадавших четвертой группы (70 человек), как и во второй группе в посттравматическом периоде проводилась анальгоседация и был применен вышеописанный алгоритм раннего парентерального и энтерального питания.

Изучение клеточного иммунитета проводили на основе методики фенотипирования лимфоцитов в тестах розеткообразования с частицами, покрытыми моноклональными антителами. Изучение иммуноглобулинов основанно на использовании моноспецифических сывороток. Нами использован метод радиальной иммунодиффузии по Mancini с соавторами.

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

Результаты и их обсуждение.

Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 1., у пострадавших второй группы, где проводилась анальгоседация, на первом этапе исследования отмечалась значительная лимфопения, однако, в течение 10 суток исследования у травмированных второй группы отмечалось достоверное увеличение уровня лимфоцитов в крови и к третьему этапу исследования, данный показатель увеличился в 1,39 раз в сравнении с исходным уровнем. Уровень лимфоцитов во второй группе на третьем этапе исследования был несколько выше, чем в первой. Относительное число Т-лимфоцитов во второй группе оставалось стабильным в течение 10 суток посттравматического периода и было несколько выше, чем в первой группе. Абсолютное количество Т-лимфоцитов у пострадавших второй группы прогрессивно возрастало к 7-10 суткам исследования и на третьем этапе уровень Т-лимфоцитов был на 39,4% выше в сравнении с исходным. Более

того, уровень Т- лимфоцитов во второй группе к третьему этапу исследований был в 1,32 раза выше, чем в первой.

Относительное число Т-хелперов у пострадавших второй группы практически не изменялось в течение десяти суток исследования. Абсолютное количество Т-хелперов во второй группе прогрессивно возрастало к 7-10 суткам и к третьему этапу исследования у пострадавших второй группы данный показатель возрос на 31,70% в сравнении с исходным уровнем. В тоже время, в первой группе уровень Т-хелперов оставался крайне низким в течение 10 суток наблюдения и к третьему этапу данный показатель был в 1,35 раза ниже, чем во второй группе. Относительное число Т-супрессоров существенно не изменялось у пострадавших второй группы в течение периода исследования, причем, данный показатель был несколько ниже, чем в первой группе на первом, втором, третьем этапах исследования соответственно. Абсолютное число Т-супрессоров у пострадавших второй группы возрастало к 7-10 суткам наблюдения и было на третьем этапе исследования в 1,52 раз выше в сравнении с исходным.

Относительное число В-лимфоцитов у травмированных второй группы имело тенденцию к повышению в течение всего исследования, в то время как у пострадавших первой группы данный показатель оставался стабильно низким. Абсолютное число В - лимфоцитов во второй группе к 7-10 суткам посттравматического периода возросло в 1,72 раза в сравнении с исходным уровнем, более того, на третьем этапе исследования данный показатель во второй группе был на 37,4% выше, чем в первой .

Уровень иммуноглобулина G у травмированных второй группы возрастал к третьему этапу исследований и был на 24,5% выше в сравнении с исходным уровнем. Уровень иммуноглобулина G во второй группе был выше, чем в первой на 13,9%; 29,3%; 36,0% на первом, втором, третьем этапах исследований соответственно.

При анализе уровня иммуноглобулина А выявлено, что у пострадавших второй группы данный показатель имел тенденцию к возрастанию в течение

10 суток исследований, в то же время в первой группе данный показатель достоверно снижался. Так, на третьем этапе исследования, во второй группе уровень иммуноглобулина А был на 74,2% выше, чем в первой. Аналогичные результаты получены и при исследовании уровня иммуноглобулина М. Так, во второй группе данный показатель к 7-10 суткам посттравматического периода возрос на 61,0% в сравнении с исходным уровнем и был несколько выше, чем в первой группе на третьем этапе исследования.

У пострадавших третьей группы, где проводилось раннее энтеральное и парентеральное питание, на первом этапе исследования отмечалась значительная лимфопения, однако, уже к 4-6 суткам посттравматического периода выявлено возрастание абсолютного числа лимфоцитов на 20,99%. К 7-10 суткам посттравматического периода у травмированных третьей группы отмечается возрастание абсолютного количества лимфоцитов на 13,01%, более того, в третьей группе данный показатель был несколько ниже, чем во второй. Относительное число Т-лимфоцитов у пострадавших третьей группы достоверно не изменялось в течение 10 суток наблюдения и достоверно не отличалось от уровней данного показателя у травмированных первой и второй групп. Абсолютное количество Т-лимфоцитов в третьей группе возросло к 4-6 суткам исследования на 15,75%, кроме того, данный показатель на втором этапе был ниже, чем у травмированных второй группы на 24,82%. На третьем этапе исследования получены аналогичные данные, так, в третьей группе уровень Т-лимфоцитов был несколько ниже, чем во второй. Относительное число Т-хелперов у пострадавших третьей группы достоверно не изменялось в течение всего периода исследования и значимо не отличалось от уровня данного показателя у травмированных первой и второй групп. Абсолютное количество Т-хелперов у пострадавших третьей группы оставалось значительно сниженным в течение 10 суток посттравматического периода. К 4-6 суткам наблюдения выявлено, что данный показатель в третьей группе был в 1,40 раза ниже, чем во второй. На третьем этапе исследования получены аналогичные результаты.

Относительное число Т-супрессоров у пострадавших третьей группы оставалось стабильным в течение всего периода исследования и существенно не отличалось от уровня данного показателя в первой и второй группах. Наряду с этим, абсолютное число Т-супрессоров у пострадавших третьей группы на первом этапе исследования было выше, чем во второй группе на 16,08%, а к 4-6 суткам наблюдения в третьей группе уровень Т-супрессоров возрос на 21,45%. На 7-10 сутки исследования нами были получены аналогичные результаты: так, данный показатель на третьем этапе исследования в третьей группе был несколько выше, чем в первой. Относительное число В-лимфоцитов у пострадавших третьей группы имело тенденцию к повышению в течение периода исследований, и к 8-10 суткам было несколько выше в сравнении с исходным уровнем. Абсолютное число В-лимфоцитов в третьей группе к 4-6 суткам посттравматического периода возросло и к третьему этапу исследования абсолютное число В-лимфоцитов в третьей группе было на 44,6% выше, чем в первой. Уровень иммуноглобулина G у травмированных третьей группы достоверно возрос уже ко второму этапу исследования, а к третьему этапу был на 12,26% выше в сравнении с исходным уровнем. Причем, данный показатель у пострадавших третьей группы на 4-6 сутки наблюдения был ниже, чем во второй группе на 23,76%. К третьему этапу исследования нами были получены аналогичные результаты. При анализе уровня иммуноглобулина A выявлено, что у пострадавших третьей группы данный показатель несколько снизился в течение 10 суток исследования. Так, на втором этапе исследования, у пострадавших третьей группы уровень иммуноглобулина A был на 10,44% выше, чем в первой группе и на 44,5% ниже, чем во второй. Аналогичные результаты получены и на 8-10 сутки посттравматического периода: так, данный показатель у пострадавших третьей группы был несколько выше, чем в первой группе, и в 1,51 раза ниже, чем во второй. При исследовании уровня иммуноглобулина M выявлено, что у травмированных третьей группы данный показатель к 8-10 суткам

исследования возрос в сравнении с исходным уровнем, но был в 1,33; раз ниже, чем у пострадавших второй группы соответственно.

У пострадавших четвертой группы, где проводилось сочетанное применение анальгоседации и раннего энтерального и парентерального питания, на первом этапе исследования отмечалась значительная лимфопения, однако, в течение 10 суток наблюдения выявлено достоверное увеличение уровня лимфоцитов в крови и к третьему этапу исследования, данный показатель увеличился в 2,38 раза в сравнении с исходным уровнем. Уровень лимфоцитов у пострадавших четвертой группы на третьем этапе исследования был на 44,2%; 39,4%; 72,72% выше, чем в первой, второй, третьей группах соответственно. Относительное число Т-лимфоцитов у травмированных четвертой группы имело тенденцию к возрастанию к 7-10 суткам наблюдения, причем к третьему этапу исследований относительное число Т-лимфоцитов было несколько выше, чем в первой, второй, третьей группах соответственно. Абсолютное количество Т-лимфоцитов у пострадавших четвертой группы прогрессивно возрастало к 10 суткам, и на третьем этапе исследования уровень Т-лимфоцитов был в 2,36 раз выше в сравнении с исходным. Более того, уровень Т-лимфоцитов у травмированных четвертой группы к третьему этапу исследований был в 2,23; 1,68; 1,93 раз выше, чем в первой, второй, третьей группах соответственно. Относительное число Т-хелперов у пострадавших четвертой группы имело тенденцию к увеличению в течение десяти суток посттравматического периода, и к третьему этапу исследования данный показатель был на 10,75% и 12,03% выше, чем в первой и третьей группах соответственно. Абсолютное количество Т-хелперов у травмированных четвертой группы возросло к 7-10 суткам, и к третьему этапу исследования данный показатель возрос в 2,47 раз в сравнении с исходным уровнем. В тоже время, к третьему этапу исследований, у пострадавших четвертой группы данный показатель был в 2,53; 1,87; 2,41 раз выше, чем в первой, второй, третьей группах. Относительное число Т-супрессоров у

травмированных четвертой группы имело тенденцию к снижению и на третьем этапе исследования оказалось на 12,18% ниже, чем в первой группе. Наряду с этим, абсолютное число Т-супрессоров у пострадавших четвертой группы достоверно возрастало и на третьем этапе исследования несколько превосходило уровни первой, второй и третьей групп. Относительное число В-лимфоцитов у травмированных четвертой группы имело тенденцию к повышению в течение периода исследований, и к 7-10 суткам было выше в сравнении с исходным уровнем. Абсолютное число В-лимфоцитов в четвертой группе к 7-10 суткам возросло в 3,3 раза в сравнении с исходным уровнем, более того, на третьем этапе исследования данный показатель в четвертой группе был на 61,8%; 47,5%; 44,7% выше, чем в первой, второй, третьей группах. Уровень иммуноглобулина G у травмированных четвертой группы достоверно возрос уже ко второму этапу исследования, а к третьему этапу был в 1,83 раза выше в сравнении с исходным уровнем. Уровень иммуноглобулина G у пострадавших четвертой группы на 7-10 сутки наблюдения был выше, на 47,3%; 28,3%; 43,98% чем в первой, второй, третьей группах. При анализе уровня иммуноглобулина A в плазме выявлено, что у травмированных четвертой группы данный показатель достоверно возрос в течение 10 суток исследования, так, на третьем этапе у пострадавших четвертой группы уровень иммуноглобулина A был на 36,1% выше исходного, также данный показатель к 7-10 суткам наблюдения был в 2,34; 1,34; 1,94 раза выше, чем в первой, второй, третьей группах. Аналогичные результаты получены и при исследовании в плазме уровня иммуноглобулина M. Так, у травмированных четвертой группы данный показатель к 7-10 суткам наблюдения возрос в 1,6 раз в сравнении с исходным уровнем и был выше, чем в первой и третьей группах.

Выводы

1. Проведение у пострадавших анальгоседации позволяет предупредить снижение общего числа лимфоцитов, уровня Т-лимфоцитов, в частности, Т-

хелперов, лимитировать угнетение пролиферации В-лимфоцитов, обеспечить достаточную продукцию иммуноглобулинов основных классов.

2. Проведение раннего парентерального и энтерального питания у пострадавших с тяжелой политравмой позволяет лишь в некоторой мере сохранить пролиферацию В-лимфоцитов и продукцию ими иммуноглобулинов G и A.

3. Проведение анальгоседации в сочетании с ранним парентеральным и энтеральным питанием у пострадавших с тяжелой политравмой позволяет ограничить выраженность лимфопении, в значимой мере предупредить снижение уровня Т-лимфоцитов, в частности, Т-хелперов, сохранить пролиферацию В-лимфоцитов и синтез ими основных иммуноглобулинов.

Список использованной литературы

1. Гуревич К.Я., Губарь Л.Н., Сергеев С.Т., Ушаков А.Ю. Осложнения травматической болезни // Вестн. хирургии им. И.И.Грекова.-1989.-№5.-С.64-67 Гуревич К.Я., Губарь Л.Н., Сергеев С.Т., Ушаков А.Ю. Осложнения травматической болезни // Вестн. хирургии им. И.И.Грекова.-1989.-№5.-С.64-67
2. Климовицкий В.Г., Калинин О.Г. Травматическая болезнь с позиций современных представлений о системном ответе на травму // Травма.-2003.-Т.4.-№2.-С.123-130.
3. М.К.Голобородько, О.М.Климова, В.В.Булага. Діагностичні критерії імунофізіологічних порушень при політравмі і шоку // Одеський медичний журнал.-2004.-№5.-С. 36-38.
4. Mosmann T.R., Coffman R.L. Th1 and Th2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. // Ann. Rev. Immunol.-1999.-Vol.7,№4.-P.145-173.
5. Levy E.M., Alharbi S.A., Grindlinger G. Changes in mitogen responsiveness lymphocyte subsets after traumatic injury: Relation to development of sepsis. // Clin.Immunopathol.-2002.-Vol.32,№4.-P.224-233.
6. Bone C.R. Immunologic dissonance: A continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS).// Ann. Intern. Med.- 1996.-Vol. 125,№1.-P.680-687.
7. Miller-Graziano C.L., Szabo G., Griffey K. Role of elevated monocyte transforming growth factor beta (TGF beta) production in posttrauma immunosuppression. // J. Clin. Immunol.- 1999.-Vol. 11, №4.-P.95-102.
8. Lederer J.A., Rodrick M.L., Mannick J.A. The effects of injury on the adaptive immune response. // Shock.-1999.-Vol.11, №4.-P.153-159.

9. O'Mahony Palder S.B., Wood J.J., McIrvine A. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. // J. Trauma.-2003.-Vol. 24,№5.-P.869-875.
10. Alexander J.W. Mechanism of immunologic suppression in burn injury. // J. Trauma.-2000.- Vol. 30, № 2(suppl).-P.:70-75.
11. Ayala A., Perrin M.M., Wagner M.A. Enhanced susceptibility to sepsis following simple hemorrhage: Depression of Fc and C3b receptor mediated phagocytosis.//Arch.Surg.-2000.-Vol.125,№4.-P.70-75.

Резюме

І.Р.Малиш, Л.В.Згржебловська. Вплив раннього ентерального та парентерального харчування у поєднанні з анальгоседацією на клітинний та гуморальний імунітет у постраждалих з політравмою

Київ, Україна

Ключові слова: політравма, клітинний та гуморальний імунітет, анальгоседація, раннє ентеральне та парентеральне харчування

Стаття присвячена вивченню показників клітинного та гуморального імунітету у тяжкотравмованих. Показано, що проведення анальгоседації у постраждалих з тяжкою політравмою дозволяє попередити зниження загальної кількості лімфоцитів, рівню Т-хелперів, обмежити пригнічення проліферації В-лімфоцитів, забезпечити достатню продукцію імуноглобулінів основних класів. Ізольоване проведення раннього ентерального та парентерального харчування у постраждалих з тяжкою політравмою дозволяє лише у декотрій мірі зберігти проліферацію В-лімфоцитів та продукцію ними імуноглобулінів основних класів. Проведення анальгоседації у поєднанні з раннім ентеральним та парентеральним харчуванням у значній мірі дозволяє обмежити виразність лімфопенії, в значній мірі попередити зниження рівню Т-лімфоцитів, а саме т-хелперів, зберігти проліферацію В-лімфоцитів та синтез ними основних імуноглобулінів.

Summary

I.R.Malysh, L.V.Zgrzhebllovskaya. The influence of analgosedation and early enteral and parenteral feeding on the specific immunity in multiply injured patients

Kyiv, Ukraine.

Key words; multiply injury, the specific immunity, analgosedation, early enteral and parenteral feeding

The article is devoted to investigation of the influence of analgosedation combined with early enteral and parenteral feeding on specific immunity in multiply-injured patients. It was established that immune response after multiply injury is characterized by lymphopenia, decrease of T-cells, T-helpers, B-cells, low levels of immunoglobulins. Analgosedation combined with early enteral and parenteral feeding limits the exhaustion of lymphocytes and corrects the levels of T-cells, T-helpers, B-cells, immunoglobulins in blood.