

Влияние анальгоседации на показатели неспецифического, клеточного, 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 влияния анальгоседации на показатели неспецифического, клеточного, гуморального иммунного ответа при тяжелой политравме. Выявлено, что изменения в иммунном ответе при тяжелой травме характеризуются: увеличением относительного и абсолютного числа нейтрофилов, снижением активности фагоцитоза, фагоцитарного числа, фагоцитарной емкости крови, завершенности фагоцитоза, снижением уровня Т-лимфоцитов, а именно Т-хелперов до критических значений, стабильно низкими уровнями В-лимфоцитов, снижением в сыворотке крови уровней основных иммуноглобулинов. Использование в посттравматическом периоде анальгоседации у пострадавших позволяет предупредить персистенцию в посттравматическом периоде значительного нейтрофилеза, сохранить достаточное количество фагоцитирующих нейтрофилов, интенсивность фагоцитоза, увеличить фагоцитарную емкость крови, значительно повысить показатели завершенности фагоцитоза. Проведение 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.

Ключевые слова: политравма, иммунциты, анальгоседация, неспецифический иммунитет, клеточный и гуморальный иммунитет

Введение.

Как показали клинические и экспериментальные исследования последних лет, тяжелая травма ведет к значительным изменениям в иммунном ответе. Эти изменения характеризуются как паралич клеточно – медиированных иммунных функций и являются непосредственным следствием развивающегося системного, диффузного, недискриминантного и избыточного воспалительного ответа [1]. Характерной чертой нарушений иммунного ответа при травме является гиперактивация неспецифического звена иммунитета наряду с супрессией специфического [2]. Изменения в иммунном ответе при тяжелой травме характеризуются: лимфопенией, моноцитозом, снижением количества Т-хелперов, угнетением экспрессии рецепторов к Ил-2 на поверхности лимфоцитов, снижением продукции Ил-2, Ил-3, интерферона-гамма, симультантным увеличением секреции Ил-4 и Ил-10, нарушением экспрессии ГКГ молекул II типа, изменениями в кооперации макрофага и Т-лимфоцита, угнетением пролиферации В-лимфоцитов, снижением синтеза иммуноглобулинов М и G [3].

При тяжелой травме выявляются значительные нарушения функции нейтрофилоцитов: угнетение их фагоцитарной активности, снижение внутриклеточного бактериального киллинга, угнетение потребления кислорода и окисления глюкозы, снижение продукции перекиси водорода, потеря лизосомальных энзимов [4]. Как показал Вабсокс в своих исследованиях, уже через 72 часа после травмы отмечалась значительная дисфункция нейтрофилоцитов: так, у 70% нейтрофилоцитов отсутствовала или была значительно снижена экспрессия бета-2 интегринов. Именно поэтому, в данных клетках отмечалась значительная дегрануляция наряду с отсутствием фагоцитоза [5]. В других исследованиях было отмечено, что тяжелая травма сопровождалась значительным увеличением экспрессии CR3+ рецепторов (CD11, CD18) на циркулирующих нейтрофилоцитах, что увеличивало способность этих клеток к адгезии к эндотелию и сопровождалось в дальнейшем нарушением целостности легочных капилляров [6].

Тяжелая травма вследствие значительных нарушений процессов антигенной презентации в макрофаге, кооперации в системе макрофаг - Т-клетка характеризуется выраженными нарушениями в гуморальном иммунитете [7]. Как показали исследования Nohr F. и соавторы, тяжелая операционная травма сопровождается снижением продукции иммуноглобулина G [8]. В то же время, Short G. в своих исследованиях показал, что при ожоговой травме отмечается сохранение продукции В-лимфоцитами иммуноглобулинов. В дальнейших исследованиях было доказано, что степень угнетения индуцированной продукции иммуноглобулинов напрямую коррелирует со степенью супрессии макрофагов [9]. В своих исследованиях Short G. и соавторы отметил, что введение лимфокинов (Ил-2) лишь частично восстанавливает угнетенную индуцированную продукцию иммуноглобулинов [9]. Исследуя антиген-индуцированную пролиферацию В-лимфоцитов, Ertel W. с соавторами выявили, что в условиях тяжелой травмы элиминация супрессирующих внеклеточных факторов позволяет предупредить угнетение индуцированной пролиферации В-лимфоцитов [10]. Сама тяжелая травма вызывает значительное увеличение антиген-индуцированной пролиферации, однако способность Ил-2, Ил-4 или Т-клеточных супернатантов увеличить пролиферацию В-клеток снижена значительно, поскольку отмечались глубокие нарушения в способности В-лимфоцитов к ответу на основные лимфокины [11,12].

Таким образом, именно изменения в цитокиновом профиле, возникающие при тяжелой травме ответственны за развивающиеся нарушения в неспецифическом, клеточном, гуморальном звеньях иммунной системы [13,14]. Именно поэтому к основным задачам иммуномодуляции и иммунокоррекции относят: предупреждение избыточной активации макрофагов экзотоксинами и эндотоксинами, ограничение длительности воспалительного ответа до 72 часов, реактивацию клеточно-медиированного иммунитета [15,16,17].

Учитывая тот факт, что проведение анальгоседации у тяжелотравмированных, позволяет лимитировать увеличение в плазме уровня провоспалительных цитокинов, сохранить регуляцию баланса между

провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, ограничить снижение спонтанной секреторной способности иммуноцитов в условиях высокой антигенной нагрузки, предупредить нарушение активации иммуноцитов и истощение цитокинпродуцирующих функций иммунных клеток, представляется целесообразным изучить влияние проводимой анальгоседации на показатели неспецифического, клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

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. При выраженной дезадаптации пострадавших с респиратором мы дополняли проводимую анальгезию и седацию непрерывным введением сибазона 35-40 мкг/кг/сут- в первые сутки посттравматического периода, 30-35 мкг/кг/час- во вторые сутки посттравматического периода, 25-30 мкг/кг/сут – в третьи сутки посттравматического периода.

С целью изучения показателей неспецифического иммунитета мы исследовали: уровень лейкоцитоза, количество палочкоядерных нейтрофилоцитов. Для характеристики нейтрофильного фагоцитоза были проведены исследования активности, интенсивности, завершенности фагоцитарной функции нейтрофилоцитов с помощью метода Э.А.Кост и М.И.Стенко. Это позволило судить о состоянии одного из важнейших факторов естественной иммунитета - фагоцитарной защиты. При определении показателей фагоцитоза использовали лабораторный штамм E.Coli. Для оценки фагоцитарной реакции определяли количество лейкоцитов в 1мкл крови, процент нейтрофилоцитов и количество последних в 1 мкл крови, высчитывали процент фагоцитирующих нейтрофилоцитов активность фагоцитоза (фагоцитарный показатель), абсолютное число фагоцитирующих нейтрофилоцитов в 1 мкл крови, число микробов, поглощенных одним нейтрофильным гранулоцитом, то есть интенсивность фагоцитоза (фагоцитарное число), число микробов, фагоцитованных в 1мкл крови- фагоцитарная емкость крови, абсолютное число переваренных и непереваренных бактерий в 1 мкл крови, процент переваренных бактерий, которая характеризует завершенность фагоцитоза.

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 результаты исследований, представленные в таблице 1, у пострадавших первой и второй групп уже в 1-3 сутки посттравматического периода отмечался значительный лейкоцитоз, который постепенно снижался к 7-10 суткам посттравматического периода. Следует отметить, что уровень лейкоцитоза у пострадавших обеих групп достоверно не различался на всех

этапах исследования. Относительное количество нейтрофилов у пострадавших обеих групп также существенно не изменялось в течение первых десяти суток посттравматического периода. При исследовании абсолютного числа нейтрофилов выявлено, что у травмированных второй группы уровень нейтрофилов в крови достоверно снижался уже с 4-6 суток посттравматического периода, а к 7-10 суткам был на 18,5% ниже исходного уровня. Следует также отметить, что абсолютное число нейтрофилов у пострадавших второй группы было ниже, чем в первой на третьем этапе исследования. Фагоцитарный показатель у травмированных второй группы оставался стабильным в течение всего периода исследований и достоверно не отличался от данного показателя у пострадавших первой группы.

При исследовании абсолютного числа фагоцитирующих нейтрофилов к 7-10 суткам посттравматического периода выявлено некоторое снижение данного показателя, однако, он был на данном этапе исследования на 18,6 % выше, чем у пострадавших первой группы. Показатель интенсивности фагоцитоза у травмированных второй группы был в 2,5 раз ниже нормы на первом этапе исследования, вместе с тем, уже к 4-7 суткам посттравматического периода у пострадавших второй группы выявлено увеличение данного показателя на 37,6% в сравнении с исходным уровнем. На 7-10 сутки посттравматического периода показатель интенсивности фагоцитоза у травмированных второй группы был на 19,3% выше, чем в первой. Аналогичные результаты выявлены и при исследовании фагоцитарной емкости крови. Так, у пострадавших второй группы данный показатель был на 34,9-40% выше, чем у травмированных первой группы на втором и третьем этапах исследований.

При исследовании относительного количества переваренных микроорганизмов в 1 мкл крови у пострадавших второй группы выявлена тенденция к повышению данного показателя к 8-10 суткам посттравматического периода. При исследовании абсолютного количества переваренных микроорганизмов в 1 мкл крови выявлено, что данный показатель к 8-10 суткам

посттравматического периода у травмированных второй группы возрос на 45,3% в сравнении с исходным уровнем. Следует также отметить, что на третьем этапе исследования данный показатель у пострадавших второй группы был на 38,0% выше, чем в первой группе.

Таким образом, проведение аналгоседации у пострадавших с тяжелой политравмой позволяет предупредить персистирование в посттравматическом периоде значительного нейтрофилеза, сохранить достаточное количество фагоцитирующих нейтрофилов, интенсивность фагоцитоза, увеличить фагоцитарную емкость крови, значительно повысить показатели завершенности фагоцитоза а сохранить регуляторное влияние продуцируемых цитокинов на показатели неспецифического иммунитета.

Как показали проведенные нами исследования клеточного и гуморальных звеньев иммунного ответа, представленные в таблице 2, у пострадавших второй группы на первом этапе исследования отмечалась значительная лимфопения, однако, в течение 10 суток посттравматического периода у травмированных данной 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. Следует также отметить, что уровень лимфоцитов у пострадавших второй группы на третьем этапе исследования был на 8,2% выше, чем у травмированных первой. Относительное число Т-лимфоцитов у пострадавших второй группы оставалось стабильным в течение 10 суток посттравматического периода и было несколько выше, чем у травмированных первой группы. Абсолютное количество Т-лимфоцитов у пострадавших второй группы прогрессивно возрастало к 7-10 суткам посттравматического периода и на третьем этапе исследования уровень Т-лимфоцитов был на 39,4% выше в сравнении с исходным. Более того, уровень Т-лимфоцитов у пострадавших второй группы к третьему этапу исследований был в 1,32 раза выше, чем у травмированных первой группы.

Относительное число Т-хелперов у пострадавших второй группы практически не изменялось в течение десяти суток посттравматического

периода. Абсолютное количество Т-хелперов у травмированных второй группы прогрессивно возрастало к 7-10 суткам посттравматического периода и к третьему этапу исследования у пострадавших второй группы данный показатель возрос на 31,70% в сравнении с исходным уровнем. В тоже время, у пострадавших первой группы уровень Т-хелперов оставался крайне низким в течение 10 суток посттравматического периода и к третьему этапу исследований данный показатель был в 1,35 раза ниже, чем у травмированных второй группы. Относительное число Т-супрессоров существенно не изменялось у пострадавших второй группы в течение периода исследования, причем, данный показатель был ниже на 6,35%; 3,48%; 6%, чем у травмированных первой группы на первом, втором, третьем этапе исследования соответственно. Наряду с этим, абсолютное число Т-супрессоров у пострадавших второй группы возрастало к 7-10 суткам посттравматического периода 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 периода исследований, в то время как у пострадавших первой группы данный показатель оставался стабильно низким. Абсолютное число В - лимфоцитов у травмированных второй группы к 7-10 суткам посттравматического периода возросло в 1,72 раз в сравнении с исходным уровнем, более того, на третьем этапе исследования данный показатель у пострадавших второй группы был на 37,4% выше, чем в первой группе.

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

При анализе уровня иммуноглобулина А выявлено, что у пострадавших второй группы данный показатель имел тенденцию к возрастанию в течение 10 суток посттравматического периода, в то же время у травмированных первой

группы данный показатель достоверно снижался. Так, на третьем этапе исследования, у пострадавших второй группы уровень иммуноглобулина А был на 74,2% выше, чем в первой группе. Аналогичные результаты получены и при исследовании уровня иммуноглобулина М. Так, у травмированных второй группы данный показатель к 7-10 суткам посттравматического периода возрос на 61,0% в сравнении с исходным уровнем и был в 1,25 раз выше, чем у травмированных первой группы на третьем этапе.

Таким образом, 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.

Выводы.

1. Изменения в иммунном ответе при тяжелой травме характеризуются: увеличением относительного и абсолютного числа нейтрофилов, снижением активности фагоцитоза, фагоцитарного числа, фагоцитарной емкости крови, завершенности фагоцитоза, снижением уровня Т-лимфоцитов, а именно Т-хелперов до критических значений, стабильно низкими уровнями В-лимфоцитов, снижением в сыворотке крови уровней основных иммуноглобулинов
2. Использование в посттравматическом периоде анальгоседации у пострадавших позволяет предупредить персистирование в посттравматическом периоде значительного нейтрофилеза, сохранить достаточное количество фагоцитирующих нейтрофилов, интенсивность фагоцитоза, увеличить фагоцитарную емкость крови, значительно повысить показатели завершенности фагоцитоза.
3. Проведение 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.

Список использованной литературы

1. 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.
2. Abello P.A., Buchman T.G., Bulkley G.B. Shock and multiple organ failure.// Adv. Exp. Med. Biol.- 1994.-Vol 366, №5.-P.253-268.
3. Secor H.V. The inflammatory/immune response in critical illness.// Crit. Care Nurse Clin. North. Am. 1994.-Vol. 6, №1.-P.309-319
4. Carrico C.J., Meakins J.L., Marshall J.C. Multiple-organ-failure syndrome.// Arch. Surg.-1996.- Vol.121, №2.-P.196-208.
5. Fry D.E. Multiple system organ failure.// Surg. Clin. North Am.-1998.- Vol. 68,№4.-P.107-122.
6. Goris R.J.A., Boekhorst T.P.A., Nuytinck J.K.S. Multiple organ failure: Generalized autodestructive inflammation.// Arch. Surg.-1995.- Vol. 120, №3.- P.1109-1115.
7. Piper R.D., Sibbald W.J. Multiple organ dysfunction syndrome: The relevance of persistent infection and inflammation. // World J. Surg.-1996.-Vol. 20, №6.-P.452-458.
8. Regel G., Grotz M., Weltner T. Pattern of organ failure following severe trauma.// World J. Surg.-1999.-Vol. 20, №3.-P.422-429.
9. Hoyt D.B., Nuri Ozkan A. Immunosuppression in trauma patients. // J. Intensive Care Med.-1999.-Vol.634.№2.-P.71-90.
10. 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.
11. Hoyt D.B., Nuri Ozkan A., Ninnemann J.L. Trauma peptide induction of lymphocyte changes predictive of sepsis. // J. Surg. Res. 1998.-Vol. 45, №6.- P.342-348.
12. Delire M. Immune disorders after severe injury. //Ann. Biol. Clin.- 1998.-

13. Faist E., Kupper T.S., Baker C. Depression of cellular immunity after major injury. // Arch. Surg.- 1999.-Vol.121, №5.-P.1000-1004.
14. Abraham E., Chang Y.H. Hemorrhage induced alterations in function and cytokine production of T cells and T cell subpopulations. // Clin. Exp. Immunol.- 2003.-Vol.25,№7.-P.156-163.
15. Deitch E.A., Landry K.N., McDonald J.C. Postburn impaired cell mediated immunity may not be due to lazy lymphocytes but to overwork. // Ann. Surg.- 1999.-Vol.201,№8.-P.793-802.
16. O'Mahony J.B., Palder S.B. Wood J. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. // J. Trauma.- 1998.-Vol. 24, №3.- P.869-875
17. Balzar B.A., Rodrick M.L., O'Mahony J.B. Suppression of natural killer cell function in humans following thermal and traumatic injury. // J. Clin. Immunol.- 1999.-Vol.6,№1.-P.26-36.

Резюме.

І.Р. Малиш, Л.В. Згржебловська. Вплив аналгоседації на показники неспецифічного, клітинного, гуморального імунітету у постраждалих з тяжкою політравмою.

Київ, Україна.

Ключові слова: політравма, аналгоседація, імуноцити, неспецифічний імунітет, клітинний та гуморальний імунітет.

Стаття присвячена вивченню впливу аналгоседації на показники неспецифічного, клітинного, гуморального імунітету у постраждалих з тяжкою політравмою. Встановлено, що зміни у імунній відповіді при тяжкій травмі характеризуються: збільшенням відносної та абсолютної кількості нейтрофілоцитів, зниженням активності фагоцитозу, фагоцитарного числа, фагоцитарної ємності крові, завершеності фагоцитозу, зниженням рівню Т-лімфоцитів, а саме, Т-хелперів до критичних значень, стабільно низькими рівнями В-лімфоцитів, зниженням

у сироватці рівней основних класів імуноглобулінів. Використання у посттравматичному періоді аналгоседації дозволяє попередити у посттравматичному періоді персистування нейтрофілозу, зберегти достатню кількість фагоцитуючих нейтрофілоцитів, інтенсивність фагоцитозу, збільшити фагоцитарну ємність крові, значно підвишити показники завершеності фагоцитозу. Проведення аналгоседації також дозволяє попередити зниження загальної кількості лімфоцитів, рівню Т-лімфоцитів, а саме, Т-хелперів, обмежити пригнічення проліферації В-лімфоцитів, забезпечити достатню продукцію основних класів імуноглобулінів.

Summary

I.R. Malysh, L.V. Zgrzheblovskaya. The influence of analgosedation on nonspecific, cellular, humoral immunity in multiply-injured patients.

Kyiv, Ukraine.

Key words: multiply injury, analgosedation, immunocytes, nonspecific, cellular, humoral immunity.

The article is devoted to investigation of . the influence of analgosedation on nonspecific, cellular, humoral immunity in multiply-injured patients. It was established that immune response after multiply injury is characterized by increase of neutrophil count, decrease of phagocytosis activity, phagocytosis number, lymphopenia, decrease of T-cells, T-helpers, B-cells, low levels of immunoglobulins. Analgosedation allows to limit exacerbated granulocytosis in postinjury period and preserves phagocytosis activity, phagocytosis number. Analgosedation also limited the exhaustion of lymphocytes and corrected the levels of T-cells, T-helpers, B-cells, immunoglobulins in blood.
