

Влияние раннего энтерального и парентерального питания в сочетании с анальгоседацией на уровень индуцированной продукции цитокинов 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 уровней индуцированной продукции про и противовоспалительных цитокинов клетками моноцитарно-макрофагальной системы у тяжелотравмированных. У пострадавших с тяжелой политравмой к 7-10 суткам посттравматического периода отмечается глобальное снижение индуцированной продукции ФНО-альфа, Ил-1, Ил-6, интерферона-гамма. Проведение анальгоседации позволяет сохранить сбалансированный цитокиновый ответ на последующую антигенную стимуляцию; проведение раннего энтерального и парентерального питания не позволяет предупредить истощение цитокинпродуцирующих функций иммуноцита и сохранить достаточно высокие уровни продукции цитокинов на фоне продолжающейся антигенной стимуляции; поскольку индуцированная продукция цитокинов является функциональной характеристикой моноцитарно-лимфоцитарной системы, проведение анальгоседации в сочетании с ранним энтеральным и парентеральным питанием предупреждало истощение иммуноцитов, способствовало сохранению цитокинпродуцирующей функции иммунокомпетентных клеток в ответ на антигенную стимуляцию.

Ключевые слова: политравма, про и противовоспалительные цитокины, анальгоседация, раннее энтеральное и парентеральное питание

Введение.

Лечение тяжелой травмы сегодня является, несомненно, важнейшей медико-социальной проблемой[1]. Одним из сложнейших пока малоизученных вопросов на сегодняшний день является проведение интенсивной терапии у пострадавших с развитием СПОН вследствие тяжелой травмы[2]. Как известно, иммунные механизмы являются ключевыми в патогенезе развития СПОН[3]. Одним из важнейших компонентов иммунного ответа при СПОН является индуцированная продукция цитокинов иммунными клетками[4]. При прогрессировании СПОН в иммунных клетках отмечаются выраженные функциональные изменения: по определению Mc Call С.Е., иммунные клетки в условиях СПОН гиперактивны, но дисфункциональны[5]. Иными словами, иммунные клетки характеризуются повышенной спонтанной секрецией цитокинов наряду со снижением индуцированной продукции последних[6]. Индуцированная продукция цитокинов подразумевает цитокиновый ответ иммунной клетки *in vitro* на стимуляцию антигеном (липополисахаридом)[7].

Именно индуцированная продукция цитокинов является характеристикой функционального состояния иммунных клеток, поскольку отражает способность иммунокомпетентных клеток к ответу на последующую антигенную стимуляцию[8]. Как показали исследования Munoz С., угнетение индуцированной продукции может носить протективный характер и защищать организм от развития злокачественного гипервоспаления, однако, если антигенная нагрузка организма персистирует, угнетение индуцированной продукции цитокинов приводит к развитию иммуносупрессии, прогрессированию сепсиса и СПОН[9].

Выделяют несколько возможных механизмов угнетения индуцированной секреции цитокинов: влияние противовоспалительных факторов (Ил-10, Ил-4, растворимых рецепторов); снижение плотности рецепторов на поверхности иммунной клетки; появление в циркуляции незрелых иммунных клеток, не способных к адекватной продукции цитокинов; истощение секреторной способности иммунных клеток[10],[11]. Данной

проблеме посвящено много иммунологических исследований, однако, остается пока нерешенным вопрос о методах коррекции индуцированной продукции цитокинов при развитии иммуносупрессии на фоне СПОН.

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 продукции цитокинов иммунными клетками целесообразно изучить влияние двух вышеперечисленных стратегий и на уровень индуцированной продукции цитокинов иммунными клетками.

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 0,7 мг/кг/сут, прозерин 2 мг/кг/сут, убретид 1,4 мг/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.

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. Для изучения индуцированной продукции цитокинов иммунocyтaми мы использовали стимулятор-липополисахарид в дозе 30мкг/мл.

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, в 1-3 сутки посттравматического периода уровень индуцированной продукции ФНО-альфа и Ил-4 у травмированных второй группы, где проводилась анальгоседация, был несколько выше, чем в первой группе. К 4-6 суткам наблюдения, в первой группе выявлено некоторое снижение уровня индуцированной продукции Ил-6, Ил-10, наряду с возрастанием уровня индуцированной продукции растворимых рецепторов к Ил-6. Во второй группе на данном этапе исследования отмечалось достоверное снижение уровня индуцированной продукции Ил-8. К 7-10 суткам исследования 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 ниже в сравнении с первым этапом исследования. В то же время, во второй группе сохранялись стабильно высокие уровни индуцированной продукции как про- так и противовоспалительных факторов. У травмированных второй группы к 7-10 суткам уровень индуцированной продукции ФНО-альфа был в 2,2 раз; Ил-1 – в 2,38 раз выше, чем в первой группе, а уровень индуцированной продукции растворимых рецепторов к Ил-6 во второй группе был в 1,48 раз ниже, чем в первой..

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

Как следует из таблицы 1., в 1-3 сутки посттравматического периода уровень индуцированной секреции как про так и противовоспалительных цитокинов у пострадавших третьей группы, где проводилось раннее энтеральное и парентеральное питание, был высок. В сравнении с данными

первой группы, у травмированных третьей группы на первом этапе исследования уровень индуцированной продукции Ил-1 был несколько ниже, в то время как индуцированная продукция растворимых рецепторов к Ил-1 и Ил-4 - несколько выше. В сравнении с данными второй группы, у травмированных третьей группы на первом этапе исследования уровень индуцированной продукции растворимых рецепторов к Ил-6 был на 14,04% ниже, а уровень индуцированной продукции Ил-8- на 36,1% выше. К 4-6 суткам наблюдения у пострадавших третьей группы отмечено возрастание уровня индуцированной продукции растворимых рецепторов к Ил-6- на 21,92%; а также снижение уровня индуцированной секреции Ил-10- на 20,61%; Ил-4- на 14,94% в сравнении с первым этапом исследования. В сравнении с данными первой группы, в третьей группе на втором этапе исследования уровень индуцированной продукции как про так и противовоспалительных цитокинов существенно не различались. В сравнении с данными второй группы, в третьей на втором этапе исследования уровень индуцированной продукции Ил-10 был на 20,87%; Ил-4- на 21,15% ниже, а уровень индуцированной продукции Ил-8- на 42,57%; интерферона-гамма-на 15,35%; растворимых рецепторов к Ил-1- на 26,92% выше. К 7-10 суткам посттравматического периода у пострадавших третьей группы отмечено глобальное снижение уровней индуцированной секреции провоспалительных цитокинов: так, уровень индуцированной продукции ФНО-альфа снизился на 58,25%; Ил-1- на 67,32%; Ил-6- на 11,1%; интерферона-гамма- на 25,27%; в то же время отмечено возрастание уровня индуцированной продукции Ил-10- на 26,38%; Ил-4- на 42,68% в сравнении со вторым этапом исследования. В сравнении с данными первой группы, в третьей группе на третьем этапе исследования уровень индуцированной продукции растворимых рецепторов к Ил-6 был на 17,2% ниже, а уровень индуцированной продукции Ил-1 на 23,14% выше. В сравнении с данными второй группы, в третьей группе на третьем этапе исследования уровень индуцированной продукции ФНО-альфа был на 95,14%; Ил-1- на 81,97%; Ил-6- на 14,28%; интерферона-гамма -на

10,21% ниже, а уровень индуцированной продукции Ил-8 на 47,15%; Ил-4- на 29,67%; растворимых рецепторов к Ил-1- на 25,40% выше.

Таким образом, проведение раннего энтерального и парентерального питания не позволяет предупредить истощение цитокинпродуцирующих функций иммуноцита и сохранить достаточно высокие уровни продукции цитокинов на фоне продолжающейся антигенной стимуляции.

Как показали исследования, 1-3 сутки посттравматического периода уровень индуцированной продукции интерферона-гамма у пострадавших четвертой группы, где проводилось сочетанное применение анальгоседации и раннего энтерального и парентерального питания, был на 24,2% ниже; в то время как уровень индуцированной продукции Ил-4 на 20,2% выше, чем в первой группе. В сравнении с данными третьей группы, в четвертой группе на первом этапе исследования уровень индуцированной продукции Ил-4 был на 11,8%; растворимых рецепторов к Ил-1-на 22,68% выше, а уровень индуцированной продукции ФНО-альфа- был на 12,92%; Ил-8- на 35,82%; интерферона-гамма- на 16,50% ниже. К 4-6 суткам у пострадавших четвертой группы показатели индуцированной продукции достоверно не изменялись, в сравнении с данными третьей группы, в четвертой группе на втором этапе исследования уровень индуцированной продукции Ил-6 был на 12,85%; Ил-10- на 34,78%; Ил-4- на 25,03% выше, а уровень индуцированной продукции Ил-8 был на 40,90%; интерферона-гамма-на 21,92%; растворимых рецепторов к Ил-6- на 21,49% ниже.

К 7-10 суткам посттравматического периода у пострадавших первой и третьей групп выявлено глобальное снижение уровней индуцированной продукции провоспалительных цитокинов, что свидетельствует об истощении цитокинпродуцирующей функции моноцитарно-лимфоцитарной системы. В то же время, в четвертой группе сохранялись стабильно высокие уровни индуцированной продукции как про- так и противовоспалительных факторов. Так, у пострадавших четвертой группы к 7-10 суткам посттравматического периода, уровень индуцированной продукции ФНО-

альфа был в 1,71 раз; Ил-1- в 2,32 раза, чем в первой группе. В то же время, у пострадавших четвертой группы на третьем этапе исследования уровень индуцированной продукции Ил-10 был на 15,29%; Ил-4 –на 50,3%; растворимых рецепторов к Ил-1-на 36,7% выше, чем во второй группе. В сравнении с данными третьей группы, у травмированных четвертой, на третьем этапе исследования уровень индуцированной продукции ФНО-альфа был на 51,45%; Ил-1- на 77,22%; Ил-6-на 13,25% выше, а уровень индуцированной продукции Ил-8 на 44,48%; растворимых рецепторов к Ил-6- на 27,4% ниже.

Таким образом, проведение анальгоседации позволяет сохранить сбалансированный цитокиновый ответ на последующую антигенную стимуляцию; проведение раннего энтерального и парентерального питания не позволяет предупредить истощение цитокинпродуцирующих функций иммуноцита и сохранить достаточно высокие уровни продукции цитокинов на фоне продолжающейся антигенной стимуляции; поскольку индуцированная продукция цитокинов является функциональной характеристикой моноцитарно-лимфоцитарной системы, проведение анальгоседации в сочетании с ранним энтеральным и парентеральным питанием предупреждало истощение иммуноцитов, способствовало сохранению цитокинпродуцирующей функции иммунокомпетентных клеток в ответ на антигенную стимуляцию.

Выводы

1. У пострадавших с тяжелой политравмой к 7-10 суткам посттравматического периода отмечается глобальное снижение индуцированной продукции ФНО-альфа, Ил-1, Ил-6, интерферона-гамма.
2. Применение анальгоседации у пострадавших с тяжелой политравмой позволяет сохранить сбалансированный

цитокиновый ответ на последующую антигенную стимуляцию.

3. Изолированное применение раннего энтерального и парентерального питания не позволяет предупредить истощение цитокинпродуцирующих функций иммуноцита и сохранить достаточно высокие уровни продукции цитокинов на фоне продолжающейся антигенной стимуляции.
4. Использование сочетанного применения анальгоседации и раннего энтерального и парентерального питания в значительной мере предупреждало истощение иммуноцитов, способствовало сохранению цитокинпродуцирующей функции иммунокомпетентных клеток в ответ на антигенную стимуляцию.

Список использованной литературы

1. . Baker C.C., Oppenheimer L., Lewis F.R. The epidemiology of trauma death.// Am. J. Surg.-2001.-Vol.140,№5.-P.144-150.
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. Fry D.E. Multiple system organ failure.// Surg. Clin. North Am.-1998.- Vol. 68,№4.-P.107-122
4. Tran D.D., Cuesta M.A., van Leeuwen P.A.M. Risk factors for multiple organ system failure and death in critically injured patients.// Surg.-1997.-Vol. 114, №3.-P.21-30.
5. 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.
6. Salo M., Merikanto J., Eskola J. Impaired lymphocyte transformation after accidental trauma. // Acta Chir. Scand.-1999.-Vol.145, №7.-P.367-372.
7. 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
8. Fry D.E., Pearlstein L., Fulton R.L. Multiple organ system failure: The role of uncontrolled infection. // Arch. Surg.-1999.- Vol. 115, №6.-136-140.
9. Kasai T., Inada K., Takawura T. Anti-inflammatory cytokine levels in patients with septic shock. // Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.- 1997.-Vol. 98, №7.-P.34-42.
10. 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.

11. Foex B.A., Lamb W.R., Roberts T.E. Early cytokine response to multiple injury. // Injury.- 1997.-Vol. 24, №3.-P.373-376.

Резюме

І.Р.Малиш, Л.В.Згржебловська. Вплив раннього ентерального та парентерального харчування у поєднанні з анальгоседацією на рівень індукованої продукції цитокінів у постраждалих з політравмою

Київ, Україна

Ключові слова: політравма, про та антизапальні цитокіни, анальгоседація, раннє ентеральне та парентеральне харчування

Стаття присвячена вивченню рівней індукованої продукції про та антизапальних цитокінів у тяжкотравмованих. У постраждалих з тяжкою політравмою вже у на 7-10 добу посттравматичного періоду відмічається глобальне зниження рівню індукованої продукції прозапальних цитокінів клітинами моноцитарно-макрофагальної системи. Застосування аналгоседації у постраждалих з тяжкою політравмою дозволяє попередити виснаження цитокінпродукційної функції імуніцитів та зберігти адекватну цитокінову відповідь на подальшу антигену стимуляцію. Ізольоване застосування раннього ентерального та парентерального харчування не дозволяє попередити зниження індукованої продукції прозапальних цитокінів та зберігти збалансовану цитокінову відповідь на подальшу антигену стимуляцію. Використання поєднаного застосування аналгоседації та раннього ентерального та парентерального харчування є ефективним методом інтенсивної терапії, який дозволяє попередити у значній мірі виснаження цитокінпродукційної функції імуніцитів та зберігти достатню індуковану продукцію прозапальних цитокінів.

Summary

I.R.Malysh, L.V.Zgrzheblovskaya. The influence of analgosedation and early enteral and parenteral feeding on the spontaneous cytokines production in multiply injured patients

Kyiv, Ukraine.

Key words; multiply injury, proinflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, analgosedation, early enteral and parenteral feeding

The article is devoted to investigation of induced cytokines production of multiply injured patients. It was established that the induced production of proinflammatory cytokines is significantly decreased on the 7-10 day of posttrauma period. It was established that analgosedation preserves the induced production of proinflammatory cytokines and prevents the development of immunosuppression. The isolated enteral and parenteral feeding has no influence on the induced production of proinflammatory cytokines. The combined application of analgosedation and early enteral and parenteral feeding is an effective method of intensive care that significantly preserves the induced production of proinflammatory cytokines and prevents the development of immunosuppression.