

Імунореактивність при політравмі з домінуванням скелетної травми

Н.В.Матолінець, О.М.Клигуненко

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Дніпропетровська державна медична академія
Львів, Дніпропетровськ, Україна

Вивчена динаміка клітинного і гуморального імунітету у пацієнтів з політравмою на фоні домінування скелетної травми при надходженні до клініки, на 3, 7 і 14 добу після травми. Визначено, що тяжка множинна травма призводить до дефіциту Т-клітин (CD3, CD4), зниженню рівня IgG протягом усього періоду спостереження. Введення ронколейкіну на 2 і 5 добу після політравми дозволяло підтримувати абсолютну кількість лімфоцитів у межах норми, стимулювало підвищення гуморальної ланки імунітету за рахунок загальної кількості В-лімфоцитів, більш вираженого підвищення NK-клітин (CD56), попереджало зниження IgG протягом 14 діб та розвиток септичних ускладнень.

Ключові слова: політравма, множинна травма, імунореактивність, ронколейкін.

ВВЕДЕННЯ

Збільшення кількості травм у всьому світі залишається однією з актуальних соціально-економічних проблем сучасності. За даними ВООЗ, травматизм на сьогодні займає третє місце в ряду причин загальної смертності населення, а в групі людей, молодше 45 років, стійко тримає перше місце. Сучасний травматизм характеризується динамічним збільшенням питомої ваги тяжких, множинних і поєднаних травм, які супроводжуються шоком. Щорічно внаслідок травматичних пошкоджень в Україні помирає 44 тис. чоловік, і за останні 10 років констатовано збільшення смертності населення внаслідок травм на 32,68% [5].

Одну з найскладніших проблем охорони здоров'я в усьому світі являє собою політравма, яку визнано самостійною нозологічною одиницею, що супроводжується специфічними змінами в усіх системах травмованого організму з розвитком травматичної хвороби. Хворі з множинною і поєд-

наною травмою представляють вкрай тяжкий контингент з летальністю 40-50%. Множинній травмі характерні: синдром взаємного обтяження, атипова симптоматика ушкоджень, складність діагностики, необхідність постійної оцінки тяжкості стану постраждалого, термінова потреба в адекватних лікувальних заходах, розвиток травматичної хвороби, велика кількість ускладнень і висока летальність.

Тяжка механічна травма викликає стрімку активацію і швидке виснаження всіх механізмів адаптації, включаючи імунну систему. Це призводить до генералізації запалення і супроводжується тяжкою імунною дисфункцією, що розвивається в постшоковому періоді [1]. Запалення — один з основних типових процесів патогенезу травматичної хвороби. У відповідь на механічне пошкодження тканин послідовно розвивається сукупність реакцій запалення: гострофазних (преімунних), адаптивної імунної відповіді і стресу. Формування при цьому взаємостосунків між різними фізіологічними системами і приєднання інфекції багато в чому визначають розвиток шоку та інфекційних ускладнень у постшовкових періодах травматичної хвороби: у ранньому постшовковому і періоді інфекційних ускладнень [2].

Транзиторна гуморальна і клітинна імуносупресія, нейрогенна імунодисфункція, що розвиваються при травматичній хворобі, часто супроводжуються сповільненим відновленням, служать передумовою для розвитку ускладнень запального і гнійно-септичного характеру і диктують необхідність створення алгоритму моніторингу та корекції порушених ланок імуногенезу [3].

На сьогодні проголошується концепція випереджаючої інтенсивної терапії в ранньому постшовковому періоді після відновлення ОЦК і виконання невідкладних оперативних втручань за життєвими показаннями. Тому актуальним є вивчення патогенезу порушень гомеостазу у хворих з тяжкою та середньотяжкою політравмою, обґрунтування проведення профілактики гнійно-септичних ускладнень рекомбінантним інтерлейкіном-2 (ІЛ-2) людини в комплексі інтенсивної терапії.

Метою роботи було дослідити вплив рекомбінантного інтерлейкіну-2 людини на стан імунітету та кількість гнійно-септичних ускладнень у хворих з політравмою на фоні превалювання скелетної травми.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі наведені дані клінічного обстеження та лікування 36 хворих з тяжкою політравмою з превалюванням скелетної травми, доставлених до відділення анестезіології та інтенсивної терапії (АІТ) комунального закладу «Міська клінічна лікарня швидкої допомоги» м. Львова за період з листопада 2008 р. до березня 2010 р.

Механізм травми: дорожньо-транспортна пригода – 85%, падіння з висоти – 5%, побутова – 20%. Термін госпіталізації до стаціонару в середньому складав 0,5 год. На догоспітальному етапі хворим проводилась транспортна іммобілізація, введення знеболюючих препаратів, інфузійна терапія.

Серед травмованих превалювали чоловіки (90%). Середній вік постраждалих складав $38,2 \pm 19,2$ року.

У залежності від методів інтенсивної терапії пацієнти з політравмою на тлі домінування скелетної травми були поділені на дві групи. До 1 групи ($n=16$) увійшли хворі, яким проводилося стандартне лікування. 2 група ($n=12$) включала пацієнтів, яким за схемою вводився рекомбінантний інтерлейкін-2 людини (ронколейкін, Біотех, Росія).

Усім хворим проводилась корекція водно-електролітної рівноваги та метаболічних порушень, респіраторна терапія за показаннями, призначались антибактеріальна терапія, аналгоседація, симптоматична терапія. Імунотерапія ронколейкіном проводилась шляхом інфузії препарату в дозі 500 мг на 400 мл фізіологічного розчину натрію хлориду впродовж 4-6 год. Препарат вводили двічі – на 2 і 5 добу після травми.

Імунологічне дослідження проводили при надходженні до відділення АІТ та на 3, 7 і 14 добу після травми, що співпадало зі стадіями розвитку імунної відповіді. Лабораторне дослідження включало гематологічні показники (кількість еритроцитів, лейкоцитів та лейкоцитарну формулу, підрахунок абсолютної кількості лімфоцитів, імунорегуляторний індекс); показники клітинного (кількість Т-лімфоцитів) і гуморального (кількість В-лімфоцитів) імунітету; вміст імуноглобулінів класу А, М і G у сироватці крові та циркулюючих імунних комплексів. Показники імунограми визначали непрямым імунофлуоресцентним методом визначення популяції лімфоцитів з моноклональними антитілами.

При вивченні динаміки імунореактивності при політравмі порівняння значень імунного ста-

туса постраждалих проводили з показниками регіонарної норми. Статистична обробка результатів і побудова графіків виконувалися за допомогою програмного засобу MS Excel. Результати при $p < 0,05$ вважалися статистично вірогідними.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з отриманими даними, на 1 добу після політравми у пацієнтів з превалюванням скелетної травми показники імунного статусу суттєво не відрізнялися від значень регіонарної норми. На 3 добу перебігу травматичної хвороби, протягом фази індукції розвитку імунної відповіді (1-4 доба) у всіх пацієнтів визначалось вірогідне зниження на 18,9% ($p < 0,005$) кількості зрілих Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів-індукторів (CD4+) – на 22,0% ($p < 0,05$), Т-супресорів цитотоксичних (CD8+) – на 9,6%. Це зберігалось фактично на однаковому рівні протягом 2 тижнів (табл. 1). При проведенні підрахунку абсолютної кількості лімфоцитів визначена тенденція до зниження на 3 і 14 добу після травми в порівнянні з регіонарною нормою, але без виходу за її межі ($N=1,2-2,8$ г/л).

Як відомо, в регуляції імунної відповіді беруть участь два підтипи Т-клітин: Т-хелпери підсилюють імунну відповідь, Т-супресори впливають протилежно. Тому у пацієнтів вивчали динаміку співвідношення CD4+/CD8+ Т-клітин у периферичній крові. Воно було нижчим відносно регіонарної норми на 15% у фазі індукції імунної відповіді. Але показники не виходили за межі норми (1,5-2,5 з відхиленнями в дуже молодому і похилому віці). Протягом двох тижнів травматичної хвороби співвідношення CD4+/CD8+ знижувалось до 72,5% від нижньої межі норми, що свідчило про зниження імунореактивності на фоні середньотяжкої і тяжкої скелетної травми.

Гуморальний імунітет обумовлюється функцією В-клітин і характеризується їх перетворенням у плазматичні клітини, які секретують імуноглобуліни (антитіла) і мають специфічну активність проти антигену, що впровадився.

Загальна популяція В-клітин (CD19) у досліджуваних хворих значно не відрізнялася від показників регіонарної норми. Виявлено вірогідне збільшення молодих форм В-лімфоцитів (CD23) у 2 рази ($p < 0,005$) з тенденцією до збільшення у продуктивній фазі імунної відповіді. CD23 у своєму складі мають низькоефірний рецептор до IgE і тому можуть вступити в реакцію гіперчутливості негайного типу. Стійке збільшення CD23 протягом усього терміну спостереження свідчило про напруження гуморальної ланки імунітету у досліджуваних хворих.

CD56 – це NK-клітини, які є популяцією «нульових» Т- і В-клітин, що знаходяться на ранніх етапах диференціювання, до появи великої кількості

ТАБЛИЦЯ 1

Динаміка деяких показників імунного статусу у пацієнтів з політравмою на фоні превалювання скелетної травми

Показник	Контроль	3 доба		7 доба		14 доба	
		1 група	2 група	1 група	2 група	1 група	2 група
CD3+, %	67±2,6	54,4±3,9**	55,2±3,2**	54,6±4,0**	57,8±3,7*	54,0±4,9*	57,5±1,3*
CD4+, %	44,6±3,1	34,8±4,7*	33,1±4,3**	35,0±4,5*	35,3±2,4*	33,0±3,1*	34,3±2,5*
CD8+, %	22,3±2,5	20,4±3,6	22,5±3,4	22,6±1,8	20,2±3,1	22,7±4,1	20,3±3,1
CD19, %	21,6±3,1	23,7±3,8	24,7±3,8	21,3±2,1	22,6±3,7	23,6±1,2	24,5±4,7
CD23, %	8,0±1,2	16,6±2,3**	15,1±4,9*	16,4±2,7**	17,4±5,0*	18,0±4,2*	13,75±3,5*
CD56, %	11,3±0,6	19,6±3,6*	21,8±1,3**	18,8±3,1*	20,8±4,9*	19,3±2,2**	20,3±1,3**
CD95, %	5,2±1,7	22,8±3,4**	15,8±5,5**	22,8±2,5**	18,6±6,3*	19,8±1,3**	16,3±4,5*
IgA, г/л	2,2±0,3	3,4±1,5	2,2±0,6	2,1±1,3	2,8±1,7	1,7±0,6	2,1±1,7
IgG, г/л	12,2±0,5	8,4±2,1*	14,1±5,6	11,1±4,1	12,9±3,7	7,9±2,1*	11,4±3,1
IgM, г/л	1,2±0,3	0,9±0,4	1,1±0,1	1,1±0,3	1,2±0,2	0,9±0,2	1,3±0,4
Лімфоцити, г/л	1,7±0,1	1,5±0,6	1,9±0,8	2,1±1,0	2,5±0,7*	1,66±0,1	2,6±2,1

Примітки: * – $p < 0,05$ від значень регіонарної норми; ** – $p < 0,005$ від значень регіонарної норми.

маркерів на їх поверхні. «Нульові» клітини складають 5-10% від всіх лімфоцитів периферичної крові, і деякі з них володіють цитотоксичною активністю і можуть руйнувати деякі чужорідні клітини. У пацієнтів з політравмою на фоні превалювання скелетної травми з 3 доби після травми визначалось вірогідне збільшення CD56 в 1,7 разу, яке зберігалось протягом усього періоду спостереження.

CD95 – це активовані лімфоцити, готові до апоптозу. У пацієнтів 1 групи вже у фазі індукції імунної відповіді значення CD95 досягали $22,8 \pm 3,4\%$, що в 4,4 разу перевищувало показники регіонарної норми ($p < 0,005$), і зберігалися вірогідно підвищеними до 14 доби після травми.

Найбільша кількість досліджень присвячена визначенню значення імуноглобулінів різних класів у динаміці травматичної хвороби. Існує точка зору, що зниження імуноглобулінів класу А і G у перші 3 доби при тяжких механічних пошкодженнях є поганою прогностичною ознакою [4].

У табл. 1 наведені дані щодо динаміки імуноглобулінів сироватки крові у хворих у залежності від результатів лікування. У пацієнтів 1 групи у фазі індукції імунної відповіді визначалась незначна гіперіндукція IgA ($3,4 \pm 1,5$ г/л) з подальшим його пригніченням упродовж перших 14 діб травматичної хвороби ($1,7 \pm 0,6$ г/л). Вірогідне зниження IgG у пацієнтів 1 групи спостерігали на 3 і 14 добу після травми до $8,4 \pm 2,1$ і $7,9 \pm 2,1$ г/л відповідно ($p < 0,05$). Згідно з даними Г.П.Котельнікова, І.Г.Труханової (2009), динаміка IgG має прогностичне значення щодо можливості виникнення інфекційних ускладнень при його недостатності і розвитку алергічних ускладнень – при гіперпродукції. Зміст IgM упродовж періоду спостереження був невірогідно нижчим на 25% від показників регіонарної норми.

Ронколейкін – це рекомбінантний ІЛ-2 людини, належить до сімейства лікарських засобів, які використовуються при проведенні цитокінотера-

пії. ІЛ-2 стимулює Т- і В-клітини, активує макрофаги, НК-клітини і тканинні базофіли. До прямих імунотропних ефектів ронколейкіну відносять: активацію проліферації Т-лімфоцитів, стимуляцію клітинного диференціювання цитотоксичних Т-лімфоцитів і клональної проліферації В-лімфоцитів, збільшення синтезу плазматичними клітинами імуноглобулінів усіх ізотипів, стимуляцію проліферації натуральних кілерів, збільшення функціональної активності мононуклеарних фагоцитів та зменшення рівня спонтанного апоптозу Т-лімфоцитів-хелперів.

Пацієнтам 2 групи рекомбінантний ІЛ-2 людини вводили згідно зі схемою, починаючи з 2 доби після відновлення кровообігу і виконання невідкладних оперативних втручань. На 3 добу перебігу травматичної хвороби у пацієнтів 2 групи визначалось зниження CD3+ і CD4+ на 18,2% і 25,8% відповідно ($p < 0,005$). На 7 добу після введення другої дози ронколейкіну визначалась тенденція до збільшення цих показників до $57,8 \pm 3,7$ і $35,3 \pm 2,4\%$ відповідно, але значення були нижчими за показники регіонарної норми ($p < 0,05$). При цьому показники CD8+ залишались на значеннях регіонарної норми, невірогідно знижуючись упродовж 7-14 доби на 9,1% (табл. 1).

Співвідношення CD4+/CD8+ Т-клітин у фазі індукції імунної відповіді у пацієнтів 2 групи було нижчим по відношенню до регіонарної норми на 25%, але показники не виходили за межі норми. На 7 добу на фоні перебігу травматичної хвороби, обумовленої середньотяжкою і тяжкою скелетною травмою, визначалась позитивна динаміка CD4+/CD8+, яка складала 87,5% від регіонарної норми і зберігалась протягом 2 тижнів, що свідчило про менш виражений дисбаланс у клітинній ланці в порівнянні з пацієнтами 1 групи. При підрахунку абсолютної кількості лімфоцитів у пацієнтів 2 групи після введення другої дози ронколейкіну на 7 добу після травми визначалось підвищення показ-

ника до $2,5 \pm 0,7$ г/л ($p < 0,05$), що також не виходило за верхню межу нормальних значень.

Загальна популяція В-клітин (CD19) у досліджуваних 2 групи мала тенденцію до зростання по відношенню до показників регіонарної норми. При цьому після першого введення ронколейкіну (3 доба після травми) також реєструвалося збільшення CD23 до $15,1 \pm 4,9\%$ ($p < 0,05$), але на відміну від 1 групи на 14 добу спостерігалася тенденція до зниження молодих В-лімфоцитів. Через добу після введення першої дози ронколейкіну збільшення CD56 досягало $21,8 \pm 1,3\%$, що було в 1,9 рази вище регіонарної норми ($p < 0,005$), і зберігалася протягом усього періоду спостереження.

У пацієнтів 2 групи у фазі індукції імунної відповіді показники IgA залишалися в межах норми ($2,2 \pm 0,6$ г/л). Незначна гіперіндукція показника визначалася на 7 добу після травми ($2,8 \pm 1,7$ г/л) з подальшою тенденцією до нормалізації до 14 доби травматичної хвороби ($2,1 \pm 1,7$ г/л). На відміну від пацієнтів 1 групи після введення рекомбінантного інтерлейкіну-2 у фазі індукції імунної відповіді у деяких пацієнтів визначалася тенденція до підвищення IgG до $14,1 \pm 5,6$ г/л, що склало 115,5% від регіонарної норми, з подальшою нормалізацією протягом 2 тижнів травматичної хвороби (табл. 1). Вміст IgM не відрізнявся від такого у групі регіонарної норми на етапах дослідження.

Таким чином, результати проведеного дослідження вказують на доцільність використання рекомбінантного ІЛ-2 як методу випереджаючої інтенсивної терапії в ранньому постшоковому періоді для попередження виснаження адаптаційних механізмів імунної відповіді на фоні перебігу раннього періоду травматичної хвороби. Це дозволяє зменшити кількість септичних ускладнень протягом цього періоду у пацієнтів з політравмою на фоні превалювання середньотяжкої та тяжкої скелетної травми.

ВИСНОВКИ

1. Протягом двох тижнів травматичної хвороби відзначається дефіцит Т-клітин (CD3, CD4), незалежний від особливостей лікування.

2. Зниження співвідношення CD4+/CD8+ у пацієнтів 1 групи, яким проводили стандартне лікування, формувалося за рахунок зниження кількості Т-хелперів і підвищення Т-супресорів, що призводило до дисбалансу в Т-системі з 1 до 14 доби. Зниження концентрації IgG у сироватці крові сприяло розвитку септичних ускладнень у посттравматичному періоді.

3. Введення ронколейкіну на 2 і 5 добу після політравми дозволяло зберігати абсолютну кількість лімфоцитів у межах норми, стимулювало підвищення гуморальної ланки імунітету, більш виражене підвищення НК-клітин (CD56), попереджало зниження IgG протягом 14 діб та розвиток септичних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гусева С.А. Клинико-иммунологические аспекты использования ронколейкина (интерлейкина-2) в клинической практике / С.А.Гусева, К.В.Курищук. — К.: Логос, 2004. — 67 с.
2. Иммунотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 тяжелых ранений и травм / В.Ф.Лебедев, В.К.Козлов, С.В.Гаврилов [и др.]. — С.-Пб.: изд-во С.-Пб. ун-та, 2002. — 96 с.
3. Иммунореактивность и цитокиновый статус при политравме / Г.Г.Мхоян, З.Р.Тер-Погосян, М.Г.Гаспарян, Н.Г.Джагацпаян [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2009. — №4. — С. 60-66.
4. Котельников Г.П. Травматическая болезнь / Г.П.Котельников, И.Г.Труханова — М.: ГЭОТАР-Медия, 2009. — 272 с.
5. Надання медичної допомоги постраждалим з політравмою на догоспітальному етапі: методичні рекомендації / Г.Г.Рощін, Ю.О.Гайдаєв, О.В.Мазуренко, С.О.Гур'єв [та ін.]. — К., 2003. — 36 с.

Н.В.Матолинець, Е.Н.Клигуненко. Иммунореактивность при политравме с доминированием скелетной травмы. Львов, Днепропетровск, Украина.

Ключевые слова: политравма, множественная травма, иммунореактивность, ронколейкин.

Изучена динамика клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с политравмой с доминированием скелетной травмы при поступлении, на 3, 7 и 14 сутки после травмы. Доказано, что тяжелая множественная травма ведет к дефициту Т-клеток (CD3, CD4), снижению уровня IgG за все время наблюдения. Введение ронколейкина на 2 и 5 сутки после политравмы позволяет поддерживать абсолютное количество лимфоцитов в пределах нормы, стимулирует повышение гуморального звена иммунитета за счет общего количества В-лимфоцитов, более выраженного повышения NK-клеток (CD56), предотвращает снижение IgG в течение 14 суток и развитие септических осложнений.

N.V.Matolinets, O.M.Kligunenko. Immune reactivity in multiple trauma with dominating skeletal injury. Lviv, Dnipropetrovsk, Ukraine.

Key words: multiple trauma, polytrauma, immune reactivity, Roncoleikin.

We have evaluated changes in cellular and humoral immunity in multiple trauma patients with predominant skeletal injury at time of admission and on days 3, 7, and 14 after trauma. We have determined that severe multiple trauma causes deficiency of T-cells (CD3, CD4) and decrease of IgG over the observation period. Administration of roncoleikin on days 2 and 5 after trauma maintained normal absolute lymphocyte count, stimulated increase of humoral immunity via total number of B-cells and more marked elevation of NK-cells (CD56), prevented decrease of IgG over 14 days and prevented septic complications.

Надійшла до редакції 10.01.2010 р.