



20. Козлов В. К. Профиль цитокинов у пострадавших с политравмой в динамике посттравматического периода / В. К. Козлов, И. Р. Малыш // Вестн. Росс. Воен.-мед. акад.— 2006.— № 1 (15). — С. 76–80.
21. Козлов В. К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе полиорганной недостаточности при тяжелых травмах груди / В. К. Козлов, В. Ф. Лебедев, Е. К. Гуманенко // Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии: Сб. тез. международного конгресса. — СПб., 2009. — С. 53–54.
22. Borzotta A. P. Multiple system organ failure / A. P. Borzotta, H. C. Polk // Surg. Clin. North Amer.— 1983. — Vol. 63, N2. — P. 315–336.
23. Fry D. E. Multiple system organ failure: the role of uncontrolled infection / D. E. Fry, L. Pearlstein, R. L. Fulton, H. C. Polk, Jr. // Arch. Surg.— 1980. — Vol. 115 (2). — P. 136–140.
24. Fry D. E. Multiple organ failure / Fry D. E. // Surg. Clin. North Amer.— 1988. — Vol. 68 (1). — P. 107–122.
25. Hudson L. D. Multiple systems organ failure (MSOF): lessons learned from the adult respiratory distress syndrome (ARDS) / L. D. Hudson // Crit. Care Clin.— 1989. — Vol. 5 (3). — P. 697–705.
26. Guirgis F. W. Persistent organ dysfunction after severe sepsis: a systematic review / F. W. Guirgis, J. D. Khadpe, G. M. Kuntz, R. L. Wears, C. J. Kalynych, A. E. Jones // J. Crit. Care.— 2014. — Vol. 29 (3). — P. 320–326.
27. Faist E. Update on the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation / E. Faist, C. Schinkel, S. Zimmer // World J. Surg.— 1996. — Vol. 20 (4). — P. 454–459.
28. Faist E. Prostaglandin E₂ dependent suppression of interleukin 2 (IL-2) production in patients with major trauma / E. Faist, A. Mewes, C. C. Baker, T. Strasser, S. S. Alkan, P. Rieber, G. Heberer // J. Trauma.— 1987. — Vol. 27 (8). — P. 837–848.
29. Tschoeke S. K. Immunoparalysis after multiple trauma / S. K. Tschoeke, W. Ertel // Injury.— 2007. — Vol. 38 (12). — P. 1346–1357.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ДИСФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ РАЗВИТИИ ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ/НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ

Козлов В. К.^{1,2}, Рудь А. А.³

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», ² ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С. Н. Голикова ФМБА России», ³ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

Резюме:

В рамках представлений о травматической болезни, политравме, последствиях и осложнениях тяжелых травм, закономерностях развития у пострадавших полиорганной дисфункции/недостаточности, включая посттравматическую иммунную дисфункцию, посттравматическом сепсисе обобщен опыт оценки тяжести травмы и тяжести состояния пациентов с сепсисом/ПОН с использованием помимо традиционных методов оценки (шкалы APACHE, SAPS, SOFA, MODS, ВПХ–СП, ВПХ–СС) также технологий определения параметров иммунного статуса (например, входящих в шкалу ВПХ–ВПТ–РД параметров и других иммунологических критериев). Описаны критерии формирующегося у пациентов с политравмой посттравматического Т-лимфоцитарно-монокитарного структурно-функционального иммунодефицита и обсуждены перспективы включения критериев общей (системной) иммунодепрессии в современную методологию диагностики полиорганной дисфункции/недостаточности, в том числе у пострадавших с посттравматическим сепсисом/ПОН.

Известно, что у пострадавших с политравмой закономерно развивается острое нарушение функционирования двух или более органно-функциональных систем — полиорганная дисфункция/недостаточность (ПОД/ПОН), которую обычно подразделяют на раннюю и позднюю (септическую) ПОД/ПОН [1–8]. У пострадавших с политравмами ПОД/ПОН диагностировали в разные периоды травматической болезни (на протяжении с 1 до 11 суток после травмы) с частотой от 45,7 % (3-и сутки после травмы) до 38,9 % — на 11-е сутки. Ранняя ПОД/ПОН и другие неинфекционные осложнения (ДВС-синдром, ТЭЛА, жировая эмболия, СОПЛ) у пострадавших с политравмой развиваются, начиная с 1–2-х суток после тяжелой травмы, что соответствует первому — острых нарушений жизненно важных функций и второму — относительной стабилизации жизненно важных функций периодам травматической болезни, в результате стадийного развертывания системного воспалительного ответа (СВО), представляющего собой активационную дисфункцию иммунной системы. Одновременно формируется и к 3–5 суткам после травмы нарастает морфо-функциональная депрессия иммунной системы, что в совокупности с СВО следует считать одним из ведущих механизмов формирования ПОД/ПОН [1,5,8,9]. Дезорганизация иммунной системы пострадавших в условиях расстройства интегративной регуляции орга-



низма и преобладание иммунодепрессивных нарушений на протяжении второго и третьего периодов травматической болезни являются основой патогенеза тяжелых бронхо-легочных (висцеральных) инфекционных осложнений и посттравматического сепсиса, закономерно протекающего с развитием поздней (септической) ПОН и являющегося основной причиной высокой летальности пострадавших [1,2,8,9,14,15].

У пострадавших с генерализованными инфекционными осложнениями ПОД/ПОН формируется в соответствии с двухфазной моделью. При двухфазной модели ПОН период относительного благополучия резко прерывается посттравматическим сепсисом или другими инфекционными осложнениями с развитием полиорганных расстройств. Пострадавшие с политравмой, пережившие ранний (шоковый) период травматической болезни (до 12 часов после травмы) и период относительной стабилизации жизненно важных функций (12–48 часов после травмы), на 3–10 сутки от момента травмы на фоне полиорганных расстройств подвержены высокому риску развития инфекционных осложнений, включая их генерализованные формы [2].

Цель исследования: Очевидная взаимосвязь дисфункции иммунной системы с неблагоприятным исходом при развитии тяжелых инфекционных осложнений ставит задачи адекватной диагностики. Однако ни один из критериев иммунных расстройств в перечень признаков синдрома полиорганной дисфункции (MODS), характерного для находящихся в критическом состоянии больных, включая пострадавших с тяжелой механической травмой, до сих пор не включён. Определение критериев ПОН, ориентированных на иммунные расстройства, и обоснование роли иммунной системы в патогенезе ПОД/ПОН, по-прежнему, остаются задачами чрезвычайной важности как для изучения патогенеза полиорганной дисфункции септической природы, так и для диагностики этого опасного для жизни состояния.

Результаты исследования и их обсуждение: Анализ иммунных расстройств у пострадавших с политравмой и с тяжелой посттравматическим сепсисом показал, что для этих пациентов характерен приобретенный Т-лимфоцитарно-моноцитарный структурно-функциональный иммунодефицит [2,3,8–12]. В патогенетической структуре такого иммунодефицита преобладают компоненты общей IL-2 и IFN γ -зависимой иммунодепрессии [1–3,8–15]. Этими компонентами являются: 1) увеличение интенсивности гибели лимфоцитов и моноцитов механизмами некроптоза и апоптоза; 2) нарушение процессов антиген- и митоген-зависимой пролиферации мононуклеарных клеток крови; 3) уменьшение экспрессии маркеров клеточной активации (CD-25 на лимфоцитах и HLA-DR на моноцитах/макрофагах и антигенпрезентирующих клетках); 4) анергия Т-лимфоцитов и недостаточность эффекторных функций мононуклеарных фагоцитов, специфических (CTL-клетки) и естественных (NK-клетки) киллеров; 5) дисбаланс регуляции цитокинами, глюкокортикоидами, катехоламинами процессов кооперации иммунокомпетентных клеток, включая различные механизмы индуцирования супрессии клеточной составляющей адаптивного иммунитета. Определяемые методами лабораторного анализа иммунологические критерии подобного иммунодефицита — параметры иммунного статуса пострадавших с политравмой и её инфекционными осложнениями адекватно характеризуют дисфункцию иммунной системы при критических состояниях. Иммунная дисфункция с такими иммунными нарушениями (фактически многокомпонентная депрессия иммунной системы) должна рассматриваться как полноправный компонент ПОН.

Как выше отмечалось рассмотрению диагностических лабораторных признаков дисфункции иммунной системы и выбор наиболее информативных критериев общей иммунодепрессии [15,16] с их адаптацией под существующие системы оценки тяжести ПОД/ПОН одна из важнейших практической задач медицины критических состояний как мирного, так и военного времени. Представляется, что в роли подобных критериев могут рассматриваться [14,15]: 1) лимфопения (диагностируется по уменьшению абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови $\leq 1,2 \times 10^9$ клеток/л или по снижению относительной доли лимфоцитов среди всех лейкоцитов ≤ 20 % на фоне лейкоцитоза и палочко-ядерного сдвига лейкоцитарной формулы); 2) различные варианты субпопуляционных лимфопений с угнетением процессов пролиферации лимфоцитов и признаки потери мононуклеарными клетками регуляторной функции (диагностируются по выраженности общей и субпопуляционной лимфопении, снижению доли зрелых Т-лимфоцитов /CD 3-позитивные клетки/, Т-хелперов /CD 4-позитивные клетки/, активированных лимфоцитов /CD 25-позитивные клетки/, уменьшению митоген-зависимой пролиферативной активности лимфоцитов и угнетению продукции IL-2 мононуклеарными клетками в условиях *in vitro*, а также по степени цитокинового дисбаланса в сыворотке крови /например, отношение IL-1Ra/TNF α > 10/; отношение 3) признаки нарушения функции презентации антигенов (диагностируются по снижению уровня экспрессии активационного маркера HLA-DR на моноцитах/макрофагах и уменьшению /30 % и менее/ относительного количества клеток, активно экспрессирующих этот маркер).

Названные выше проявления общей иммунодепрессии легко определяются современными методами лабораторной диагностики, адекватно характеризуют дисфункцию иммунной системы как компонент ПОН и могут использоваться как иммунные диагностические маркеры тяжелого посттравматического сепсиса. Вероятно, степень выраженности абсолютной лимфопении [14,15] наиболее просто адаптируется под существующие системы оценки полиорганных расстройств, имеет несомненную патогенетическую взаимосвязь с глубиной иммунодепрессии и может быть лабораторным критерием иммунного компонента септической ПОН.



Заключение: Выявление синдрома ПОД/ПОН, представляющего непосредственную угрозу для жизни пострадавших с политравмой, с использованием иммунологических критериев позволит совершенствовать методологию диагностики состояния пострадавших, а также обосновывает возможности улучшения алгоритмов прогноза развития посттравматических инфекционных осложнений и использования средств иммунотерапии в комплексном лечении [1–3, 10–18], включая дрожжевой rIL-2 (Ронколейкин®) с успехом и широко применяемый для уменьшения летальности при политравме и с целью профилактики у пострадавших развития посттравматического сепсиса [1, 14].

Список литературы:

1. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы. Современная стратегия лечения / под ред. Е. К. Гуманенко, В. К. Козлова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 608 с.
2. Рудь А. А. Прогнозирование, диагностика и профилактика развития инфекционных осложнений при политравмах: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А. А. Рудь. — СПб., 2008. — 25 с.
3. Гайдук С. В. Клинико-патофизиологическое обоснование ранней диагностики синдрома полиорганной недостаточности и висцеральных осложнений у пострадавших с политравмой: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук / С. В. Гайдук. — СПб., 2009. — 48 с.
4. Гуманенко Е. К. Полиорганная дисфункция/недостаточность и инфекционные осложнения при политравмах с тяжёлыми повреждениями груди / Е. К. Гуманенко, В. Ф. Лебедев, А. А. Рудь // Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии: Сб. Тез. межд. конгресса. — СПб., 2009. — С. 45–46.
5. Козлов В. К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе полиорганной недостаточности при тяжелых травмах груди / В. К. Козлов, В. Ф. Лебедев, Е. К. Гуманенко // Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии: Сб. Тез. Межд. конгресса. — СПб., 2009. — С. 53–54.
6. Fry D. E. Multiple organ failure / Fry D. E. // Surg. Clin. North Amer. — 1988. — Vol. 68 (1). — P. 107–122.
7. Guirgis F. W. Persistent organ dysfunction after severe sepsis: a systematic review / F. W. Guirgis, J. D. Khadpe, G. M. Kuntz, R. L. Wears, C. J. Kalynych, A. E. Jones // J. Crit. Care. — 2014. — Vol. 29 (3). — P. 320–326.
8. Козлов В. К. Иммунная недостаточность в патогенезе политравмы / В. К. Козлов, В. Н. Цыган, А. Ф. Ким // Вестн. Росс. Воен.-мед. акад. — 2005. — № 2 (14). — С. 20–29.
9. Козлов В. К. Профиль цитокинов у пострадавших с политравмой в динамике посттравматического периода / В. К. Козлов, И. Р. Малыш // Вестн. Росс. Воен.-мед. акад. — 2006. — № 1 (15). — С. 76–80.
10. Козлов В. К. IL-2 зависимая дисфункция иммунной системы в патогенезе критических состояний / В. К. Козлов // Russian J. Immunology. — 2006. — Vol. 9, Supp. 3. — P. 106.
11. Faist E. Update on the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation / E. Faist, C. Schinkel, S. Zimmer // World J. Surg. — 1996. — Vol. 20 (4). — P. 454–459.
12. Faist E. Prostaglandin E₂ dependent suppression of interleukin 2 (IL-2) production in patients with major trauma / E. Faist, A. Mewes, C. C. Baker, T. Strasser, S. S. Alkan, P. Rieber, G. Heberer // J. Trauma. — 1987. — Vol. 27 (8). — P. 837–848.
13. Tschoeke S. K. Immunoparalysis after multiple trauma / S. K. Tschoeke, W. Ertel // Injury. — 2007. — Vol. 38 (12). — P. 1346–1357.
14. Козлов В. К. Сепсис: Этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В. К. Козлов. — СПб.: Диалект, 2006. — 304 с.
15. Козлов В. К. Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок: патогенетическое обоснование диагноза, клиническая интерпретация, принципы и методология диагностики / В. К. Козлов // Клини.-лабор. консилиум. — 2014. — № 2 (49). — С. 20–40.
16. Li J. Y. Publication trends of research on sepsis and programmed cell death during 2002–2022: A 20-year bibliometric analysis / J. Y. Li [et al.] // Front. Cell Infect. Microbiol. — 2022. — Vol. 12. — 999569. DOI: 10.3389/fcimb.2022.999569
17. Patil N. K. Immunotherapy: A promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression / N. K. Patil, J. K. Bohannon, E. R. Sherwood // Pharmacol Res. — 2016. — Vol. 111. — P. 688–702. doi: 10.1016/j.phrs.2016.07.019.
18. McBride M. A. Immune checkpoints: Novel therapeutic targets to attenuate sepsis-induced immunosuppression / McBride M. A., Patil T. K., Bohannon J. K., Hernandez A., Sherwood E. R., Patil N. K. // Front Immunol. — 2021. — Vol. 11. — 624272. doi: 10.3389/fimmu.2020.624272. eCollection 2020.