

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ  
КОРРЕКЦИИ ПОЛИОКСИДОНИЕМ

Салохиддинов Ф.Б

Хайитов А.А

Кафедра Травматология-ортопедия и ВПХ №1 Ташкентской  
Государственной медицинской университет

POSTTRAUMATIC IMMUNOSUPPRESSION AND THE POSSIBILITY OF THEIR  
CORRECTION BY POLYOXIDONIUM

Salokhiddinov F. B

Khayitov A.A

Department of Traumatology-Orthopedics and MFS No. 1 of Tashkent State  
Medical University

**Цель:** исследование некоторых механизмов иммуносупрессии при травматической болезни и возможность их коррекции полиоксидонием.

**Материал и методы.** Обследовано и пролечено 48 человек, в возрасте от 18 до 47 лет, мужчин - 70,8% и женщин - 29,2%. из них 27 пострадавших продолжали получать базисную терапию (контрольная группа), а 21 больным дополнительно проводили иммунологическую терапию с включение полиоксидония в течение 10 дней в дозе 6 мг, внутримышечно, через день, №5 (основная группа). Проведен анализ спектра изменений интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , sAPO-1/FAS (sCD95+) и рецептор к ИЛ-2 (sCD25+). Исследования проводили в динамике на 3-и, 7-е и 14-е сутки лечения.

**Результаты:** При травматической болезни развивалась лимфопения, повышение уровня sCD95 и sCD25. Наибольшая экспрессия их наблюдалась в остром периоде, у пострадавших с сочетанной травмой и риском развития посттравматических инфекционно-воспалительных процессов. В ранние сроки отмечается экспрессия провоспалительных цитокинов и снижение продукции ИЛ-2, более выражено у пациентов с наличием обширных гематом и тяжести травмы. Дополнительное включение полиоксидония в комплекс лечебных мероприятий повышает низкий уровень лимфоцитов, снижает высокие значения sCD95 и sCD25, особенно к 7 суткам, к восстановлению баланса цитокинов, особенно при склонности к CCBO.

**ВЫВОДЫ**

при травматической болезни развивается дисбаланс в иммунной системе, дополнительное включение полиоксидония в комплекс лечебных мероприятий

уменьшает выраженность иммуносупрессии, особенно с риском развития септических осложнений.

**Ключевые слова:** травматическая болезнь, иммуносупрессия, цитокины, лечение, полиоксидоний.

Иммунодепрессия при травме возникает, несмотря на системную активацию иммунной системы. Она может быть представлена различными патогенетически разнородными процессами [2, 5, 9]. Тяжелая механическая травма сопровождается длительно сохраняющейся антигенемией, вследствие обширных гематом мягких тканей постепенно нарастает травматический токсикоз, что ведет к развитию ранних гнойных осложнений [1, 10].

На такую антигенную инвазию иммунная система на первом этапе реагирует активацией неспецифических реакций, обусловленных секрецией провоспалительных цитокинов, без которых невозможно обеспечение поддержания гомеостаза.

Согласно данным литературы, посттравматическая иммуносупрессия может рассматриваться как полезный компонент постагрессивной реакции, направленный на сохранение жизнеспособности поврежденных тканей, переживающих критическое состояние и частично обретающими в этой связи аутоантигенные свойства [5, 9]. Подтверждением этому являются данные, указывающие на возрастание числа лимфоцитов, подверженных апоптозу, после термической травмы.

Значит, апоптоз лимфоцитов можно рассматривать как один из основных патогенетических механизмов в развитии посттравматической иммунодепрессии [2, 13]. В этой связи исследование иммунологии травмы является важным направлением в изучении травматической болезни, и углубление знаний в этой области позволит существенно повысить эффективность медицинской помощи пострадавшим, предоставив возможность более ранней коррекции на патогенетическом уровне.

Цель исследования: исследование некоторых механизмов иммуносупрессии при травматической болезни и возможность их коррекции полиоксидонием.

#### Материал и методы исследования.

Объектами клинического изучения послужили 48 человек, поступивших в отделение травматологии 2-й клиники ТМА в состоянии травматического шока, в возрасте от 18 до 47 лет, мужчин было 34 (70,8%) и женщин — 14 (29,2%). По типу повреждения распределение проводилось согласно классификации АО-ASIF следующим образом: A1-16; A2-8; A3-1; B1-3; B2-1; C1-7; C2-9; C3-3. Пострадавшие чаще получали травму вследствие автодорожных происшествий и на улице, реже на производстве и бытовых условиях (падение с высоты).

Сочетанные повреждения наблюдались следующим образом: в 24 случаях была диагностирована закрытая черепно-мозговая травма (ЗЧМТ) ( сотрясение головного мозга), 5 случая – ЗЧМТ (ушиб головного мозга), закрытый перелом

плечевой кости с повреждением плечевой артерии, переломы ребер, осложненные гемотораксом в 2 случаях.

Множественная травма: в 3 случаях наблюдался перелом костей голени в сочетании с компрессионным переломом тел поясничных и грудных позвонков, в 5 случаях отмечался перелом бедренной кости и костей таза, в 5 случаях – перелом костей голени и плечевой кости, в 3 случаях – перелом бедренной кости и костей голени, в 1 случае – перелом костей голени обеих конечностей. Произведена первичная хирургическая обработка ран с остеосинтезом стержневым аппаратом, компрессионно-дистракционный остеосинтез аппаратом Илизарова, надкостный, интрамедуллярный и блокирующий интрамедуллярный остеосинтез, при переломах костей таза выполнено наложение спице-стержневого аппарата, а если на контрольной рентгенографии стояние костных отломков длинных костей было удовлетворительным – продолжено консервативное лечение.

Всем больным, входившим в исследование, проводилось комплексное лечение: инфузионно-трансфузионную терапию; инотропную, сосудистую и респираторную поддержку; энтеральное питание; антибактериальную терапию, из них 27 пострадавших продолжали получать базисную терапию (контрольная группа), а 21 больным дополнительно проводили иммунологическую терапию с включение полиоксидония в течение 10 дней в дозе 6 мг, внутримышечно, через день, №5 (основная группа).

Для оценки общего состояния организма больного, особенностей нарушения его гомеостатических функций, а также характера влияния проводимого в клинике метода комплексного лечения на течение раневого процесса проводились клинические, лучевые (рентгенологический, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), электрофизиологические, лабораторные (общий анализ крови и мочи, биохимия крови и др.), патоморфологические исследования. Проведен анализ спектра изменений интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов фирмы «Biomedica» (Австрия).

Содержание sAPO-1/FAS (sCD95+) и рецептор к ИЛ-2 (sCD25+) также определяли иммуноферментным методом на аппарате ELYZA (Германия) с использованием наборов фирмы Bender Medsystems. Исследования проводили в динамике на 3-и, 7-е и 14-е сутки лечения. Анализ количественных показателей проведен на персональном компьютере Pentium IV под управлением операционной системы Microsoft Windows 2000 Server, с использованием статистических программ Microsoft Excel и Microsoft Access, с определением средних значений ( $M$ ), средней ошибки ( $m$ ). Достоверность различия показателей определялась с использованием  $t$ -критерия Стьюдента с достоверностью  $p \leq 0,001$  и  $p \leq 0,005$ .

### Результаты и их обсуждение

Интерпретацию полученных результатов мы начали с относительного содержания лимфоцитов в крови обследованных больных (рис.1). Проведенные исследования показали снижение содержания лимфоцитов в периферической крови пострадавших с  $34,45 \pm 1,65\%$  у практически здоровых лиц до  $21,95 \pm 1,04\%$  и  $20,46 \pm 1,72\%$  на 3-и и 7-е сутки после травмы (табл. 1). Выраженность этих сдвигов зависела от тяжести травмы и состояния больного, так как мы наблюдали широкую вариабельность уровня лимфоцитов. Более выраженное снижение относительного содержания лимфоцитов в периферической крови пострадавших с риском развития гнойно-септических осложнений, что связано с миграцией лимфоцитов из крови в ткани к очагам воспаления.

Следует сказать, что в течение первых суток после травмы наблюдается клеточное опустошение тимуса и селезенки, сопровождающееся дистрофическими и метаболическими (угнетение синтеза ДНК и белка) изменениями в стромальных клетках. При этом количество полноценных лимфоцитов не восстанавливается в течение продолжительного периода времени вследствие нарушения созревания бластных форм лимфоцитов [8]. Полученные нами результаты перекликаются с данными других исследователей и свидетельствуют о возможности использования данного теста в прогнозировании осложнений, лимфопения характерна для начальной стадии инфекционно-токсического процесса [2, 5].

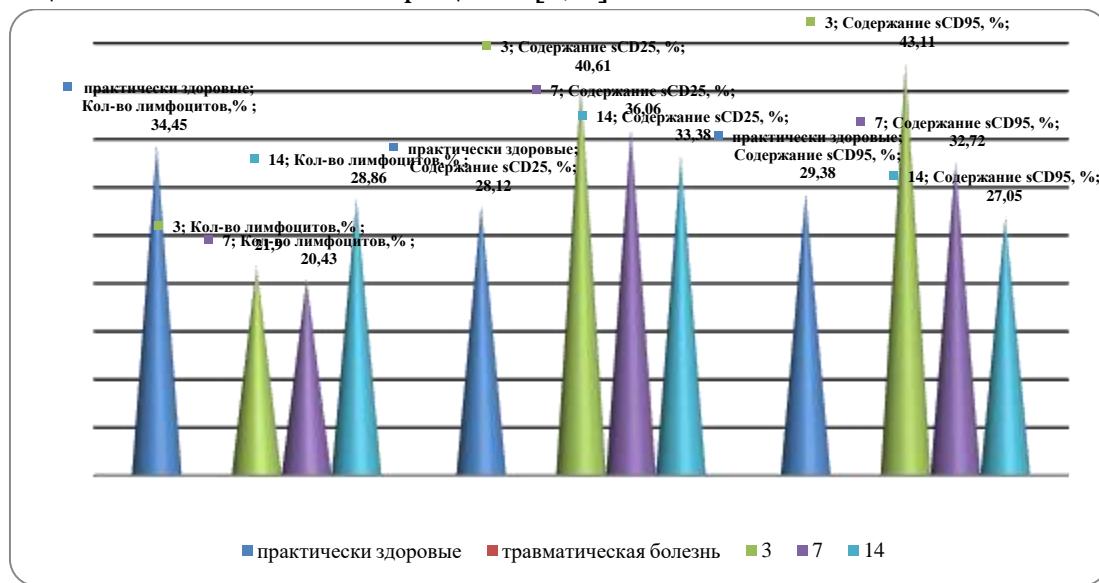


Рис. 1. Динамика изменения относительного содержания лимфоцитов, sCD95 и sCD25 при травматической болезни.

На наш взгляд, одной из причин лимфопении при развитии гнойно-септических процессов в посттравматическом периоде является апоптоз, который на раннем этапе выполняет адаптивную функцию, направленную на ограничение системной воспалительной реакции, а на позднем – способствует развитию лимфопении и, следовательно, неблагоприятному исходу [2, 9]. Следует сказать, что апоптоз является регулятором адаптивного иммунитета,

поэтому апоптотическую реактивность лимфоцитов, определяемую по числу клеток, экспрессирующих мембранных Fas-рецепторов (CD95), рассматривают как маркер прогноза посттравматического сепсиса [5].

Действительно, определение содержания sCD95 на 3-и сутки наблюдения показало достоверное повышение его  $43,06 \pm 2,18\%$  при значении этого показателя у практически здоровых лиц  $29,38 \pm 1,09\%$  (рис. 1). В дальнейшем (через 7 дней) отмечено его снижение до  $32,70 \pm 2,12\%$  и приближение к значениям практически здоровых лиц на 14-е сутки наблюдения (снижение до  $27,55 \pm 1,76\%$ ). Более выраженные изменения были характерны для пострадавших с сочетанной травмой. Видимо, выявленное нами увеличение содержания sCD95 на 3-и сутки наблюдения направлено на ограничение воспалительного процесса, и его можно рассматривать как маркер прогноза развития посттравматического сепсиса.

Для диагностики иммунодефицита у больных с травматической болезнью необходима информация также и о функциональной активности иммунокомпетентных клеток, в частности их мембранныго рецепторного аппарата. CD25 — одноцепочечный гликопротеид, идентифицированный как низкоаффинный рецептор к ИЛ-2 [12]. Этот рецептор экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах и, с меньшей плотностью, на активированных В-клетках. Проведенные в этом плане исследования показали увеличение sCD25 до  $40,60 \pm 2,16\%$  при значении данного показателя у практически здоровых лиц  $28,12 \pm 1,33\%$  (рис. 1). Следует сказать, что в последующие сроки уровень данного показателя постепенно снижается, составляя  $36,06 \pm 1,98\%$  и  $33,38 \pm 2,16\%$ , соответственно на 7-е и 14 сутки исследования, однако полного его восстановления мы не выявили. Наибольшие изменения были характерны для пациентов с сочетанной травмой и, риском развития посттравматических инфекционно-воспалительных процессов.

Полученные нами результаты перекликаются с данными других авторов, в которых установлена экспрессия лимфоцитами периферической крови пострадавших термической и механической травмой в ранние сроки посттравматической болезни [2,3]. По мнению исследователей, активационные процессы в иммунной системе являются начальными элементами развития посттравматической иммунной недостаточности, т.е. происходит сбрасывание части мембранных рецепторов в жидкую фазу.

Возможная задача апоптоза — утилизация клеток без попадания содержимого клетки в межклеточное пространство, без индукции воспалительных явлений в отличие от некроза. Уничтожение клеток путём апоптоза обеспечивает минимальное повреждение тканей по сравнению с другими механизмами клеточной гибели. У больных, находящихся в состоянии травматического шока, начиная с первых суток травмы развиваются как приспособительные, так и патологические реакции иммунной системы. Важную

роль в вышеуказанной реакции играют цитокины [12]. Эти биорегуляторные молекулы определяют тип и длительность иммунного ответа, контролируют пролиферацию клеток, ангиогенез, гемопоэз, течение воспалительной реакции, заживление ран и др.

Проведенные исследования показали статистически значимое повышение уровня ИЛ-6 у пострадавших в 1,85 раза на 3-и сутки исследования (табл.1). В последующие сроки уровень его постепенно снижался, но все еще превышает нормативные величины в 1,69 и 1,39 раза на 7-е и 14 сутки исследования. Такая же динамика была характерна и для содержания ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови пострадавших. Уровень цитокинов в сыворотке крови зависел от степени тяжести и динамики шока, а также развития инфекционно-воспалительных процессов. Видимо, экспрессия цитокинов обусловлена поступлением в кровоток из поврежденных тканей лизосомальных ферментов, активных метаболитов кислорода, тканевых антигенов и активацией клеток, синтезирующих цитокины [2, 3, 4], так как крупномолекулярные компоненты поврежденных тканей стимулируют образование провоспалительных цитокинов.

Таблица 1

Динамика изменения уровня цитокинов в сыворотке крови у больных с посттравматической травмой,  $M \pm m$

Группы	Практически здоровые	Сроки исследования, сутки		
		3	7	14
ИЛ-6, пг/мл	23,22 $\pm$ 1,65	43,02 $\pm$ 2,33 <sup>a</sup>	39,35 $\pm$ 2,29 <sup>a</sup>	32,28 $\pm$ 1,83 <sup>a</sup>
ИЛ-2, пг/мл	29,38 $\pm$ 1,32	17,51 $\pm$ 1,29 <sup>a</sup>	22,35 $\pm$ 1,61 <sup>a</sup>	28,34 $\pm$ 1,62
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	15,33 $\pm$ 0,98	26,80 $\pm$ 1,55 <sup>a</sup>	23,55 $\pm$ 1,33 <sup>a</sup>	21,54 $\pm$ 1,18 <sup>a</sup>

Примечание: а - различия между показателями практически здоровых лиц и больных достоверны ( $P<0,05$ ), б - различия между показателями больных с сочетанной и множественной травмами достоверны ( $P<0,05$ ).

В отличие от вышеперечисленных цитокинов, уровень ИЛ-2 достоверно снижался в острый период травмы, постепенно возрастал по мере улучшения состояния больного. Полученные нами результаты перекликаются с литературными, где показано снижение экспрессии рецепторов к ИЛ-2 CD4+ и CD8+ лимфоцитами в ответ на воздействие бактериальных суперантigenом [2,3]. По мнению авторов, непосредственными механизмами формирования вторичной иммунной недостаточности при травме могут являться: уменьшение количества клеток, необходимых для адекватного проявления реакций иммунной системы; функциональная несостоятельность клеточных компонентов систем иммунореактивности; количественный или качественный дисбаланс факторов и механизмов иммунореактивности; нарушение взаимосвязей и дисбаланс регуляторных интегративных систем: иммунной, нервной, эндокринной.

В этой связи представляло интерес дополнительное включение в комплекс лечебных мероприятий политравм иммуномодулятора полиоксидония. Проведенные исследования показали постепенное повышение относительного содержания лимфоцитов в периферической крови пострадавших, особенно к 7 суткам, и приближение его значений на 14 сутки, тогда как у пациентов, получавших базисное лечение, сохранялся низкий уровень лимфоцитов (табл. 2). Это подтверждалось снижением высокого уровня sCD95 и приближением их к значениям практически здоровых лиц при дополнительном применении полиоксидония. Такая же динамика отмечена и при исследовании уровня sCD25 в сыворотке крови пациентов. Следовательно, полиоксидоний способствовал восстановлению количества и повышению их функциональной активности лимфоцитов.

Таблица 2

Динамика изменения показателей иммунной системы у больных с травматической болезнью в процессе лечения,  $M \pm m$

Группы	Практически здоровые	Сроки исследования, сутки		
		3	7	14
Кол-во лимфоцитов, %	34,45 $\pm$ 1,65	21,95 $\pm$ 1,04 <sup>a</sup>	20,46 $\pm$ 1,72 <sup>a</sup>	28,97 $\pm$ 1,45 <sup>a</sup>
		26,30 $\pm$ 1,41 <sup>a</sup>	29,62 $\pm$ 1,81 <sup>b</sup>	32,86 $\pm$ 2,17
Содержание sCD25, %	28,12 $\pm$ 1,33	40,60 $\pm$ 2,16 <sup>a</sup>	36,06 $\pm$ 1,98 <sup>a</sup>	33,38 $\pm$ 2,16
		36,85 $\pm$ 2,14 <sup>a</sup>	35,06 $\pm$ 0,76 <sup>a</sup>	29,21 $\pm$ 1,82
Содержание sCD95, %	29,38 $\pm$ 1,09	43,06 $\pm$ 2,18 <sup>a</sup>	32,70 $\pm$ 2,12	27,55 $\pm$ 1,76
		31,32 $\pm$ 2,15 <sup>b</sup>	30,03 $\pm$ 0,72	27,77 $\pm$ 1,23
ИЛ-6, пг/мл	23,22 $\pm$ 1,65	43,58 $\pm$ 2,49 <sup>a</sup>	37,40 $\pm$ 2,03 <sup>a</sup>	32,76 $\pm$ 1,57 <sup>a</sup>
		39,87 $\pm$ 2,12 <sup>a</sup>	29,62 $\pm$ 1,81 <sup>a,b</sup>	28,65 $\pm$ 1,78 <sup>a</sup>
ИЛ-2, пг/мл	29,38 $\pm$ 1,32	18,12 $\pm$ 1,67 <sup>a</sup>	22,84 $\pm$ 1,98 <sup>a</sup>	27,79 $\pm$ 1,62
		23,57 $\pm$ 1,44 <sup>a</sup>	24,14 $\pm$ 1,47 <sup>a</sup>	29,25 $\pm$ 1,28
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	15,33 $\pm$ 0,98	26,24 $\pm$ 1,84 <sup>a</sup>	23,69 $\pm$ 1,29 <sup>a</sup>	21,65 $\pm$ 1,67 <sup>a</sup>
		28,77 $\pm$ 1,23 <sup>a</sup>	17,90 $\pm$ 1,50	17,20 $\pm$ 1,19

Примечание: 1) в числителе представлены значения групп больных контрольной, в знаменателе – основной групп; 2) а - различия между показателями практически здоровых лиц и больных достоверны ( $P<0,05$ ), б – различия между показателями основной и контрольной групп больных достоверны ( $P<0,05$ ).

Высокие значения ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  более выражено снижались при включении в комплекс лечения полиоксидония, а низкие значения ИЛ-2 достигали нормативных значений, тогда как в контрольной группе они сохраняли тенденцию к повышению.

Иммуномодулятор полиоксидоний является высокомолекулярным физиологически активным соединением, обладающим выраженной иммунотропной активностью. Он оказывает влияние на все звенья защиты организма от чужеродных агентов антигенной природы, повышая пониженные и понижая повышенные показатели иммунитета, т. е. является истинным

иммуномодулятором [6, 7, 11]. Клетками-мишениями для полиоксидония являются факторы естественной резистентности: макрофаги, моноциты, нейтрофилы и NK-клетки [6, 7]. Видимо, ускорение процессов дифференцировки и созревания тимоцитов под влиянием полиоксидония приводит к увеличению количества Т-лимфоцитов, усилиению их функциональной активности в условиях целостного организма, что ведет к активации и клеточного, и гуморального иммунитета [11]. Помимо иммуномодулирующего эффекта, полиоксидоний характеризуется наличием детоксицирующей, антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности. Совокупность этих свойств делают его незаменимым препаратом в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний. Полученные результаты позволяют рекомендовать применение полиоксидония при травматической болезни, особенно с риском развития септических осложнений.

Выводы:

1. При травматической болезни развивается лимфопения, повышение уровня sCD95 и sCD25. Наибольшая экспрессия их наблюдается в остром периоде, у пострадавших с сочетанной травмой и риском развития посттравматических инфекционно-воспалительных процессов.

2. При травматической болезни в ранние сроки отмечается экспрессия провоспалительных цитокинов и снижение продукции интерлейкина-2, более выражено у пациентов с наличием обширных гематом и тяжести травмы.

3. Дополнительное включение полиоксидония в комплекс лечебных мероприятий повышает низкий уровень лимфоцитов, снижает высокие значения sCD95 и sCD25, особенно к 7 суткам, к восстановлению баланса цитокинов, особенно при склонности к ССВО.

4. Полученные результаты позволяют рекомендовать применение полиоксидония при травматической болезни, особенно с риском развития септических осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гуманенко Е.К., Козлова В.К. Политравмы. М.: Геотар-Медиа. – 2008. – С.608.
2. Калинина Н.М., Сосюкин А.Е., Вологжанин Д.А., Кузин А.А., Князев П.С. Травма: воспаление и иммунитет // Цитокины и воспаление.- 2005.- Т.4, №1.- С.28-35.
3. Козлов В.К., Малыш И.Р., Згржебловская Л.В. Профиль цитокинов и их продукция мононуклеарными клетками у пострадавших с сочетанной механической травмой // Росс. Вестник военно-медицинской академии.- 2006.- Т.15, №1.- С.26-34.

4. Кудлай Д.А., Ефремов А.Е., Начаров Ю.В., Самсонова Е.Н. Провоспалительные цитокины сыворотки крови больных с сочетанной и множественной травмой, сопровождающейся рабдомиолизом // Росс. Вестник военно-медицинской академии.- 2007.- Т.17, №1.- С.49-52.
5. Лебедев М.Ю., Шолкина М.Н., Кораблев С.Б., Новиков В.В. Экспрессия активационных рецепторов на лимфоцитах периферической крови у пациентов с термической, черепно-мозговой и механической травмой в раннем посттравматическом периоде //Росс. Биотерапевтический журнал.- 2004.- Т.3, №3.- С.28-31.
6. Петров Р.В., Хайтов Р.М., Некрасов А.В. Полиоксидоний: механизм действия и клиническое применение. // Медицинская иммунология.- 2000.- Т.2, №3.- С.271-278.
7. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хайтов Р.М. Иммуномодулятор полиоксиданий механизмы действия и аспекты клинического применения. Цитокины Воспаление.-2004.-Том 3. №3.-С.41-47.
8. Самохвалов И.М., Сосюсин А.Е., Немченко Н.С. и др. Мониторинг состояния иммунной системы и эндотелия кровеносных сосудов в прогнозе развития тяжелого сепсиса у пострадавших при политравме //Вестник Росс.военно-медицинской академии.- 2009.- №4 (28).- С.37-41.
9. Самохвалов И.М., Сосюсин А.Е., Немченко Н.С. и др. Системный воспалительный ответ - адаптационная реакция организма на травму //Вестник Росс.военно-медицинской академии.- 2009.- №4 (28).- С.91-95.
10. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы (практическое руководство для врачей и травматологов). М.: Геотар-Медиа. – 2006. – С.512.
11. Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Михайлова М.Н., Мухаммад Захид. Т-зависимые иммунорегуляторные эффекты полиоксидония и иммунофана. // Вестник Чувашского университета.- 2010.- №13.- С.140-145.
12. Цитокины. // [www.biochemmack.ru](http://www.biochemmack.ru).- 2014.- С.401-421.
13. Teodorczyk\_Injeyan J.A., Cembrzynska\_Nowak M., Lalani S. et al. Immune deficiency following thermal trauma is associated with apoptotic cell death // J.Clin. Immunol.- 1995.- Vol.15, №6.- P.318-328.