

УДК 612.017.1:616.831-001-08
© Победьонний А.Л., 2011

ЗМІНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ ТА МОЖЛИВІСТЬ ЇЇ КОРЕКЦІЇ

Победьонний А.Л.

Луганська обласна клінічна лікарня; ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з наймасовіших травм людства, що набуває характеру зростаючої травматичної епідемії [12]. В загальній структурі інвалідності наслідки ЧМТ складають 25-30 %, причому, інваліди I та II груп – 64 % [8]. Патологічні процеси, що виникають при ЧМТ, викликають зміни в імунній системі, причому, вони виникають вже в момент травми та поглиблюються [21, 22]. Запальний процес при ЧМТ є результатом дії медіаторів і цитокінів, що секретуються різними клітинами [7, 20]. Швидкість загоєння уражень після перенесеної ЧМТ залежить від ефективності антимікробного захисту та процесів регенерації і при тяжкій травмі, і при оперативному втручанні [6, 7, 11]. Інфекційні ускладнення супроводжуються зсувом співвідношення Т-хелперів (Th) 1 типу/ Th 2 типу у бік Th 2 типу за рахунок підвищення їх кількості [19], або за рахунок зниження Th 1 типу [22]. Відмічена також позитивна кореляція між ступенем зниження кількості Th 1 типу або підвищення кількості Th 2 типу з частотою інфекційних ускладнень, що може бути цінним прогностичним фактором [23]. Зміни балансу про- та протизапальних цитокінів, складу імунокомпетентних клітин супроводжували ускладнення у післяопераційному періоді та уповільнення загоєння після перенесеної травми [15, 16, 17]. На основі їх вивчення були розроблені прогностичні критерії перебігу післяопераційного періоду у хворих [13]. Результати досліджень імунної системи у хворих на ЧМТ [2], на нашу думку, можуть слугувати відправною крапкою для визначення доцільності та обсягу проведення імунокорекції у ранній післяопераційний період та у реабілітаційному періоді.

Оскільки при всіх видах ЧМТ особливо у післяопераційному періоді відзначалося зниження загальної популяції лімфоцитів, нерідко знижувалася кількість Th або Т-супресорів, збільшувалася кількість В-лімфоцитів, і це слугувало підґрунтям розвитку аутоімунних реакцій, виникає необхідність вибору імунотропного препарату, який міг би ефективно впливати на показники клітинного імунітету. Крім того, прозапальні ІЛ-6 та TNF- α одночасно є і медіаторами клітин імунної системи. Крім того, в патогенезі ЧМТ важливою ланкою є оксидативний стрес [4]. Важливою властивістю імунотропного препарату повинна бути не тільки імунокоригуюча дія, але і здатність до інактивації вільнорадикальних сполук. Результати попередніх досліджень пока-

зали, що така дія властива пептидним тимічним гормонам, на основі яких був створений препарат імунофан. Препарат є лікарською формою у вигляді 0,005 % розчину імунофану по 1 мл в ампулах для внутрішньом'язових та підшкірних ін'єкцій, що створена на основі гексапептиду со структурою формули Arg- α -Asp-Lys-Val-Tyr-Arg [3].

Аналіз імунофану в тесті його первинної фармакологічної оцінки продемонстрував підвищення його активності у 1000 разів порівняно з його попередником тактивіном. Більшість регуляторних пептидів тимусу, такі як тирозин, тактивін та ін. реалізують свій імуномодулюючий ефект через індукцію простагландину E₂. Навпроти, імунорегулююча дія імунофану не потребує супутньої продукції простагландинів, та його вплив здійснюється альтернативним способом, що дозволяє уникати значного посилення запальної реакції та застосовувати його сумісно з протизапальними препаратами нестероїдного ряду [5].

У хворих із гнійно-септичними ускладненнями та високим рівнем продукції TNF- α імунофан сприяв зниженню його рівня, а при асептичному, при низькому рівні цього цитокіну, дещо підвищував його. В той же час імунофан надавав імунорегулюючий вплив на продукцію ІЛ-6 та ІFN- γ . Після закінчення курсу терапії імунофаном у хворих відмічалось відновлення показників Т- і В-клітинного імунітету при хронічній бактеріальній та вірусній інфекції, поліпшувався перебіг гострих інфекцій, відбувалося зменшення в крові загального вмісту ліпідів, ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів, в той же час вміст холестерину ліпідів високої щільності значно підвищувався, чим обумовлювався антиоксидантний ефект імунофану [9]. Сумарно імуномодулюючий ефект препарату при хронічному бронхіті та бронхіальній астмі характеризувався зростанням та нормалізацією загальної кількості Т- лімфоцитів, CD4+-клітин, вмісту Ig G, зниження концентрації маркерів запалення - IgA та IgM, рівня ЦІК. При цьому переносимість препарату була доброю, і побічної дії його не спостерігалось [18]. У хворих на стабільну стенокардію імунофан потенціював дію антиангінальних препаратів, сприяв нормалізації ліпідного обміну, Т- і В- клітинного імунітету, що супроводжувалось зменшенням в крові холестеринвмісних ЦІК, С-реактивного протеїну, TNF- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та підвищенням продукції ІЛ-10 [16]. Жоден з дослідників не відмітив побічних ефектів імунофану. При засто-

суванні препарату імунофану для корекції післятравматичних розладів досягалась міжсистемна інтеграція клінічних параметрів адаптації, сприяв зменшенню тривожності, вегетативної активності. З урахуванням імунологічних характеристик ЧМТ у хворих можна припустити позитивний клінічний ефект імунофану у післяопераційний період для підвищення ефективності лікування і запобігання ускладнень.

З урахуванням значення збереження змін імунної системи навіть у віддаленому періоді після перенесеної ЧМТ, зокрема, у формуванні її віддалених наслідків, суттєва роль у їх запобіганні, поряд із нейропротекцією, належить медичній імунореабілітації. З цією метою може бути запропонований імуноактивний препарат нуклеїнат, який є похідним дріжджової рибонуклеїнової кислоти. Інструкція по клінічному застосуванню нуклеїната затверджена наказом МОЗ України № 573 від 18.08.2006 р. (реєстраційне свідоцтво препарату № UA/2885/01/01). Оптимальною дозою нуклеїнату для дорослих є 1,5 г препарату на добу (по 2 капсули 3 рази на день після їжі) на протязі 2 тижнів поспіль [10].

У нуклеїнових кислот відзначені виражені імуностимулюючі та репаративні властивості, здатність стимулювати синтез білків, в тому числі імуноглобулінів. В осіб із набутими імунодефіцитами нуклеїнат усуває дисбаланс популяції лімфоцитів. При застосуванні нуклеїнату відбувається зростання енергозабезпечення клітин шляхом синтезу АТФ, крім того, препарат зменшує вираженість ліпопероксидації клітинних біомембран та сприяє їх стабілізації [14]. Вплив натрієвої солі нуклеїнових кислот на макрофагальну ланку досягається за рахунок посилення хемотаксису фагоцитарної

та перетравлювальної активності перитонеальних фагоцитів та лейкоцитів [14]. Нуклеїнат збільшує фагоцитарну активність, активує полі- та мононуклеари, збільшує ефективність антибактеріальних препаратів при сполученій інфекції, яка викликана стафілококовою або синьогнійною паличкою. Препарат збільшує вміст РНК та білку в макрофагах в 1,5 рази, глікогену в 1,6 рази та активність лізосомальних ферментів, і, як наслідок, збільшує завершеність фагоцитозу. Особливо треба зазначити, що нуклеїнат підвищує продукцію ендогенного IFN та стимулює противірусний захист [14]. Все це створює підстави для проведення імунореабілітації з препаратом нуклеїнат на амбулаторному етапі спостереження за хворим з перенесеною ЧМТ.

Таким чином, незважаючи на значну розповсюдженість, імунологічна характеристика середньотяжкої ЧМТ є актуальною, але недостатньо вивченою проблемою що потребує уточнення. Саме з імунологічними порушеннями – зсувами у субпопуляційному складі лімфоцитів, порушеннями у продукції цитокінів, пов'язують формування її ускладнень та негативні післятравматичні наслідки. Більшість лікарських зусиль у післяопераційному періоді спрямовані на нейропротекцію та відновлення когнітивних функцій [11]. Проте, поліпшення діагностики імунологічних розладів та їх своєчасна корекція підвищить ефективність лікувальних заходів та в подальшому – медичної реабілітації. З цією метою доцільним є використання препарату імунофану для лікування імунологічних розладів у післяопераційний період хворих із ЧМТ середньої тяжкості та в медичній реабілітації – препарату нуклеїнату.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Герасимов М.М. Клинические и иммунопатологические особенности при черепно-мозговой травме различной степени выраженности / М.М. Герасимов, А.И. Абу Салех // Иммунология. – 2007. – № 3. – С. 182-183.
2. Гизингер О.А. Иммунопатологические изменения при тяжелой черепно-мозговой травме / О.А. Гизингер, М.А. Полетаева, Е.В. Максимова // Иммунология. – 2009. – Т. 30, № 3. – С. 180-184.
3. Застосування препарату «Імунофан» при лікуванні хворих на імунодефіцити різного генезу / В.В. Чоп'як, Г.О. Потьомкіна, Р.М. Пукаляк та ін. // Інф. лист. – К., 2006. – 3 с.
4. Кармен, Н.Б. Динамика процессов свободно-радикального окисления в спинномозговой жидкости пострадавших с травматическим повреждением центральной нервной системы / Н.Б. Кармен // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 3. – С. 27-30.
5. Лебедев В.В. Имунофан - регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней / Лебедев В.В., Шелепова Т.М., Степанов О.Г. // Под ред. Покровского В.И. – М.: Праминко, 1998. – 28 с.
6. Лісяний М.І. Цитокіновий профіль у хворих з різним перебігом легкої повторної ЧМТ / М.І. Лісяний, М.В. Каджая // Імунологія та алергологія. – 2009. – № 2-3. – С.109-113.
7. Лісяний Н.І. Боль и иммунная дисфункция / Н.І. Лісяний: Матер. наук.-практ. конф. – м. Коктебель, 2009 // Укр. нейрохірург. журн. – 2009. – № 3. – С. 29.
8. Марков О.В. Хірургічна тактика при травматичних ушкодженнях кісток черепа / О.В.Марков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / НМАПО – К., 2007. – 20 с.
9. Муляр Л.А. Вплив імунофану на стан клітинного імунітету та систему перекисного окислення ліпідів у хворих на хронічний обструктивний бронхіт / Л.А. Муляр // Імунологія та алергологія. – 2008. – № 1. – С. 75.
10. Нуклеїнат. Інструкція для клінічного застосування. Затверджена Наказом МОЗ України від 18.08.06, № 573.
11. Педаченко Є.Г. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із невідкладною нейрохірургічною патологією (черепно-мозкова травма) / Є.Г. Педаченко та ін.: Методичні рекомендації. – К., 2005. – 47 с.
12. Порівняльна оцінка частоти виявлення череп-

но-мозкової травми у великих містах України / **Поліщук М.С., Марков О.В., Гайдаєв Ю.О. та ін.** // Укр. нейрохірург. журнал. – 2002. – № 4. – С. 44-48.

13. Прогностическое значение определения спектра провоспалительных цитокинов у больных краниоторакальной травмой тяжелой степени / **В.Н. Лукач, А.Г. Калинин, Г.А. Байтугаева, А.Э. Мангус и др.** // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 1. – С. 74-77.

14. **Фролов В.М., Пересадин Н.А.** Нуклеинат натрия как иммуноактивный препарат: фармакологическое действие и клиническое применение / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // Проблемы экологичної та медичної генетики і клінічної імунології: 36. науков. праць. – Київ, Луганськ, 1995. – Вип. 3 (5). – С. 17-36.

15. **Цимбалюк В.І.** Порівняльний аналіз змін в імунній системі, зумовлених різними видами локальної деструкції структур головного мозку / І.В. Цимбалюк, М.О. Марущенко // Матер. IV з'їзду нейрохірургів України, 27-30 травня 2008 р, м. Дніпропетровськ. – С. 215.

16. **Шустваль Н.Ф.** Применение иммуномодулятора в комплексной терапии больных со стабильной стенокардией напряжения / Н.Ф. Шустваль // Матер. VIII Нац. Конгрессу кардіологів України. – Київ, 20-22 вересня, 2007. – Укр. кардіолог. журн. – 2007. – № 5. – С. 184.

17. **Яременко Л.М.** Стан титрів аутоантител до тканинних антигенів головного мозку та циркулюючих імунних комплексів при моделюванні порушень кровопостачання головного мозку різного

ступеню важкості та його корекція / Л.М. Яременко, О.М. Грабовий, В.Г. Бордонос // Імунологія та алергологія. – 2009. – № 2-3. – С. 55-59.

18. **Якубовський І.О.** Клініко-імунологічний статус хворих на хронічний некомпенсований тонзиліт на фоні лікування імунофаном / І.О. Якубовський, В.І. Попович // Імунологія та алергологія. – 2007. – № 1. – С. 11-13.

19. Depressed interleukin-12 – producing activity by monocytes with adverse clinical course and a shift toward Th2 type lymphocyte pattern in severely injured male trauma patients / **Spolarics Z., Siddiqi M., Siegel J.N.H. et al.** // Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 3, N 6. – P. 1722-1729.

20. Differential acute and chronic responses of tumor necrosis factor-deficient mice to experimental brain injury / **U. Scherbel, R. Raghupathi, M. Nakamura et al.** // Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. – 1999. – Vol. 96. – N 15. – P. 8721-8726.

21. Protective autoimmunity is a physiological response to CNS trauma / **E. Yoles, E. Hauben, O. Palgi et al.** // J. Neurosci. – 2001. – Vol. 21, N 7. – P. 3740-3748.

22. Surgical influence on TH1/Th2 balance on monocyte surface antigen expression and its relation to infectious complications / **H. Tatsumi, H. Ura, S. Ikeda et al.** // Wld. J. Surg. – 2003. – Vol. 27, N 5. – P. 522-528.

23. The potential pattern of circulation lymphocytes TH1/TH2 is not altered after multiple injuries / **M. Wick, E. Kollig, G. Muchr, M. Koller** // Arch. Surg. – 2000. – Vol. 135, N 11. – P. 1309-1314.

Победьонний А.Л. Зміни імунної системи при черепно-мозковій травмі та можливість їх корекції // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 6. – С. 160-162.

В статті розглянута можливість застосування імуноактивних препаратів імунофану і нуклеїнату у хворих на черепно-мозкову травму у післяопераційному періоді для запобігання ускладнень та підвищення ефективності терапії.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, імунні показники, імунокорекція.

Победьонний А.Л. Изменения иммунной системы при черепно-мозговой травме и возможность их коррекции // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 6. – С. 160-162.

В статье рассмотрена возможность применения иммуноактивных препаратов имунофана и нуклеината у больных с черепно-мозговой травмой в послеоперационном периоде для предотвращения осложнений и повышения эффективности терапии.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, иммунные показатели, иммунокоррекция.

Pobedyonniy A.L. Changes of immune system at the patients with brain injury at the possibility of their correction // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 6. – С. 160-162.

The possibility of using of imunoactive drugs imunofan and nucleinat at the patients with brain injury in a postoperative period for the protection of complications and increasing of effectiveness of treatment are considered in the article.

Key words: brain injury, immune indices, immunocorrection.

Надійшла 14.09.2011 р.
Рецензент: проф. Т.В.Мироненко