

## ОЦІНКА ІМУННОГО СТАТУСУ В УЧАСНИКІВ АТО З ВАЖКИМИ ПОШКОДЖЕННЯМИ НИЖНІХ КІНЦІВОК

<sup>1</sup>Мальцев Д.В., <sup>2</sup>Мездин В.І

<sup>1</sup>Інститут експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

<sup>2</sup>Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, Київ, Україна  
dmaltsev@ukr.net

Рецензенти: проф. Бичкова Н.Г., доц. Бісюк Ю.А.

**Актуальність.** Посттравматична імуносупресія в гострий період після травми є незалежним чинником ризику розвитку ускладнень і смертельного наслідку.

**Мета:** оцінити імунний статус в учасників АТО з важкими пошкодженнями нижніх кінцівок в перші дні після поранення.

**Матеріали та методи.** У 10 бійців АТО вивчали показники загального аналізу крові, субпопуляційного складу лімфоцитів із застосуванням лазерної проточної цитофлуориметрії і методу непрямой імунофлуоресценції з моноклональними антитілами до CD-маркерів з двома або трьома мітками. Фагоцитоз оцінювали за даними латекс-тесту з визначенням показника фагоцитозу, фагоцитарного індексу, кількості активних фагоцитів і фагоцитарної ємності крові, а також за вмістом мієлопероксидази в нейтрофілах (проточна цитофлуориметрія). Сироваткові концентрації імуноглобулінів М, G, А визначали за результатами простої радіальної імунодифузії за Манчіні. Концентрацію IgE, IgD, IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) вимірювали за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу. Статистичну обробку здійснювали за допомогою методів порівняльного і структурного аналізів з розрахунком середніх величин параметрів імунного статусу і їх похибок.

**Результати.** У 5 пацієнтів відзначалася анемія, у 5 – лейкоцитоз, у 1 – лейкопенія. Лейкоцитоз поєднувався з високою ШОЕ 30-60 мм/год. Гіперзапальна реакція розцінена як перший етап імунореактивності на важке поранення, а лейкопенія – як ознака імуносупресії. 4 пацієнти перебували у проміжній фазі переходу від гіперзапальної фази до імунного паралічу. Імунна дизрегуляція є компонентом дезадапційного синдрому. Кількість лімфоцитів, CD3+ Т-клітин знижена у 6 осіб. Серед субпопуляцій Т-лімфоцитів уражалися як CD4+ Т-хелпери, так і CD8+ цитотоксичні Т-лімфоцити. Кількість природних кілерів з фенотипом CD3-CD16+CD56+ знижена у 5 осіб, причому таке порушення не корелювало з дефіцитом Т-клітин. Кількість В-лімфоцитів нормальна. Не виявлено ознак дефіциту фагоцитозу. Послаблено фагоцитарне перетравлення у 5 осіб з малою кількістю Т-лімфоцитів. Фагоцитарна дисфункція поглиблювала супресію клітинної ланки природженого і набутого імунітету і підвищувала сприйнятливості до умовнопатогенної бактеріальної і грибкової мікрофлори. Дефіцит мієлопероксидази нейтрофілів нівелював компенсаторний ефект нейтрофіліозу. Збільшені IgA у 5 осіб, IgG – у 4. Вміст субкласів IgG (IgG1, IgG2, IgG3 і IgG4) підвищений у 3 пацієнтів. Концентрація IgM нормальна.

**Висновки.** Травма індукує імуносупресію, в основі якої дефіцити Т-лімфоцитів, мієлопероксидази нейтрофілів, природних кілерів і природних кілерних Т-лімфоцитів. Імуносупресія супроводжується компенсаторною гіперпродукцією імуноглобулінів, особливо IgA та IgG, що зменшує ризик важких інфекційних ускладнень, однак може бути асоційовано з підвищеним ризиком алергії та імунокомплексних уражень.

**Ключові слова:** вогнепальні поранення, імуносупресія, імунотерапія.

**Актуальність.** Завдяки дослідженням останніх десятиріч описано і вивчено феномен посттравматичної імуносупресії у пацієнтів в гострий період після травматичного пошкодження, що є незалежним чинником ризику розвитку ускладнень і смертельного наслідку. Патогенез вторинного імунодефіциту у пацієнтів з важкими травмами складний і включає вплив крово- і лімфовтрати, реактивного запалення у рані, перекисного окислення ліпідів, мікробної контамінації, болю, стресу, токсемії, медикаментозної терапії. Показано, що нестача аргініну, задіяного в синтезі оксиду азоту, може бути важливим предиктором розвитку імуносупресії у пацієнтів з важкими травмами, включаючи великі хірургічні операції [21].

Запропоновано термін “індукована травмою імуносупресія” (*injury-induced immunosuppression*), який підтриманий більшістю дослідників з цієї проблеми. Крім того, існує конкуруючий термін “посттравматич-

на імуносупресія” (*post-traumatic immunosuppression*) [11]. Така імуносупресія описана після різних видів травм, включаючи переломи кісток, вогнепальні поранення, хірургічні операції й опіки. Основною умовою для формування вторинного імунодефіциту є важкість травми, однак наявність передіснуючої імунної дисфункції, наприклад первинного дефіциту маннозозв’язуючого білку [15], може зумовлювати формування важкої імуносупресії навіть при порівняно незначних травматичних пошкодженнях.

Розвиток дисбалансу в імунній системі пов’язаний з поширенням місцевого запального процесу з рани до кровотоку з виникненням синдрому системної запальної відповіді (*SIRS, systemic inflammatory response syndrome*), в основі якого лежить гіперпродукція прозапальних цитокінів – так званий “цитокіновий шторм”. Системне запалення призводить до формування імунозапальних ускладнень, серед яких

слід виділити синдром поліорганної дисфункції (*multiple organ dysfunction syndrome, MODS*) та синдром персистуючого запалення і катаболізму, пов'язаний з імунною супресією (*persistent inflammation and immune suppression catabolism syndrome, PICS*), а також впливає на швидкість загоєння ран і більшу перцепцію [10]. У відповідь на запалення зазвичай формується компенсаторна антизапальна реакція, при надмірній активності якої формується синдром компенсаторної протизапальної відповіді (*compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS*), який асоційований з імуносупресією й інфекційними ускладненнями [5].

Раніше нами розроблена і опублікована принципова схема впливу типу імунореактивності організму людини на перебіг післятравматичного періоду на прикладі важких опіків (рис.).

Запальна реакція в рані має реактивну природу і покликана посилити місцеву резистентність і пришвидшити очищення і загоєння рани. Показано посилення експресії генів інтерлейкіну 1альфа, інтерлейкіну 1бета та фактору некрозу пухлини альфа після субретинальної трансплантації пігментних клітин сітківки, що було асоційовано з пришвидшеним загоєнням ділянок нанесеного пошкодження [3]. Однак у разі масивного травматичного ураження місцева запальна реакція може зазнати вторинної генералізації у зв'язку з вичерпанням компенсаторних

антизапальних механізмів, що має несприятливе прогностичне значення, оскільки супроводжується не посиленням імунітету, а, навпаки, пригніченням функції лімфоцитів і моноцитів. Індукована травмою системна запальна реакція може бути посилена бактеріємією, однак системне запалення неодноразово описане без бактеріального зараження крові, оскільки може розвиватися як імунорегуляторний розлад, пов'язаний з виснаженням антизапальних механізмів, або надходженням до крові ліпополісахаридів клітинних стінок бактерій, тобто ендотоксинемією. Тому акцентується увага на так званій стерильній посттравматичній імуносупресії [11].

Основою індукованої травмою імуносупресії є набута дисфункція Т-лімфоцитів, однак можуть розвиватися й інші порушення імунного статусу. Продемонстровані ознаки пригнічення функціональної активності Т-хелперів 1 типу з порушенням балансу цитокінів Т-хелперів 1 і 2 типів у пацієнтів після конвенційної холецистектомії [6]. Зниження кількості Т-лімфоцитів і природних кілерів у крові в ранній післяопераційний період пов'язаний з активацією шляху PD-1/PD-L1 [20]. Продемонстроване й транзиторне зменшення сироваткової концентрації імуноглобулінів класу G після гострого пошкодження головного мозку [14]. Продемонстровано зниження проліферативної активності Т-лімфоцитів та експресії на їх поверхні рецептору до інтерлейкіну 2 у пацієнтів

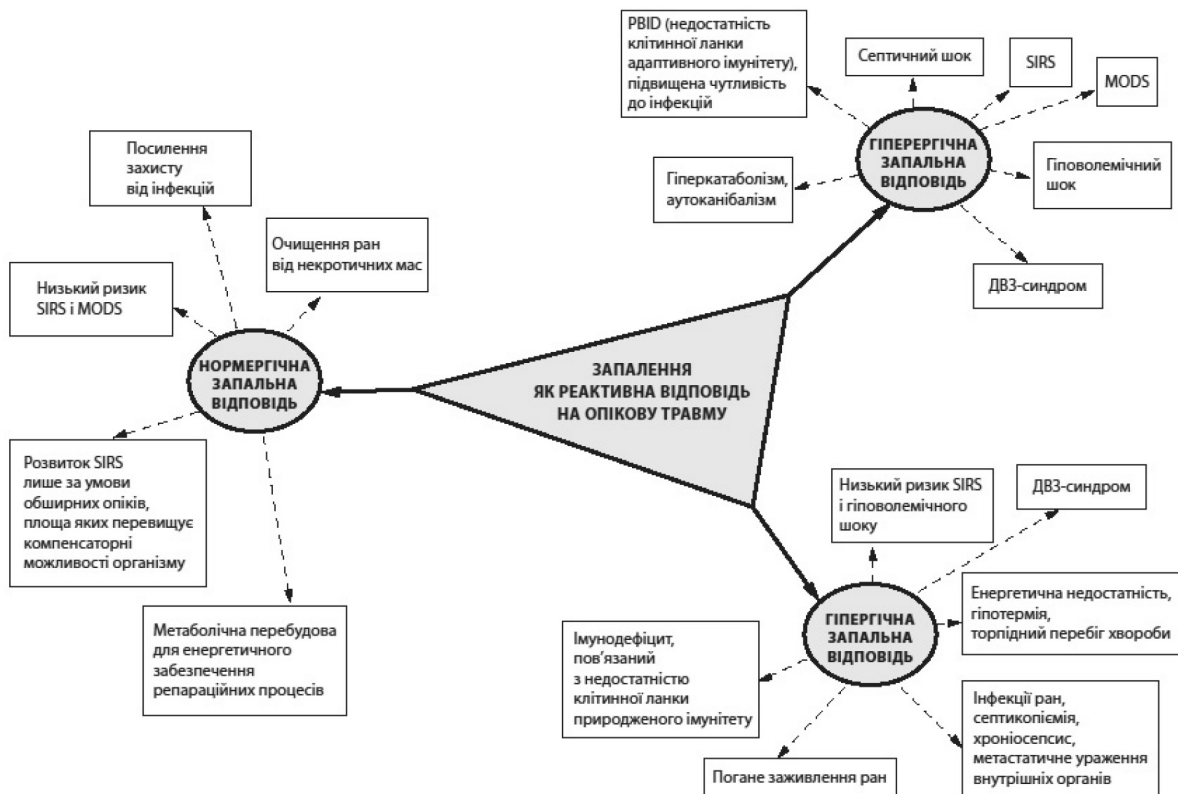


Рис. Клінічні наслідки при гіпер-, нормо- і гіпоергічній запальній відповіді у пацієнтів з тяжкими опіками [1]

з важкими опіками. Така імунна дисфункція призвела до подальшого пригнічення Т-залежного антигенного процесу, створюючи передумови до розвитку бактеріємії і сепсису [19]. У важких, прогностично несприятливих випадках формується феномен імунного паралічу, що проявляється ареактивністю імунної системи [17].

Показано, що скорочення обсягу травми при операції призводить до зменшення проявів посттравматичної імуносупресії. В такому разі відзначається більша кількість Т-лімфоцитів і природних кілерів в крові, вища оксидативна активність Т-клітин та концентрація імунохемокинів, включаючи 3 білок, що зв'язує інсуліновий фактор росту [16]. Акцентована увага на ролі моноцитів/макрофагів у розвитку індукованої травмою імуносупресії. Показано, що макрофаги рани важливі у процесах загоєння і профілактики інфекцій. У разі важких травм активність фагоцитозу, оксидативного вибуху та продукції цитокінів резидентними макрофагами виявляється порушеною, що може визначати подальший розвиток імуносупресії, зважаючи на участь цих клітин в антигенній презентації та імунорегуляції [12].

Імуносупресія може мати важливі клінічні наслідки у пацієнтів з травматичними пошкодженнями, зумовлюючи розвиток інфекційних та імунозапальних ускладнень. Так, повідомлено про розвиток загрозливого життя респіраторного дистрес-синдрому у пацієнта з компенсованим туберкульозом легень одразу ж після отримання травми голови [13].

Ряд наукових робіт присвячено пошуку біомаркерів системного запалення при травмі, окрім С-реактивного білку і прокальцитоніну, що застосовуються нині рутинно. Так, обстоюється доцільність визначення сироваткової концентрації *miRNA* у пацієнтів з політравмою як показника оксидативного стресу, що є наслідком процесів вільнорадикального окислення [4]. Раніше ми в контрольованому клінічному дослідженні вивчали інформативність використання сироваткової концентрації деяких про- і антизапальних цитокінів для оцінки важкості стану пацієнтів і прогнозування подальшого перебігу хвороби при важкій опіковій травмі. Показали, що гіперреактивність, пов'язана з надмірною продукцією фактору некрозу пухлини альфа, інтерлейкіну 1бета, інтерлейкіну 10 (більше 50 пг/мл), свідчить про підвищений ризик виникнення органних ускладнень, однак не асоційована з летальним наслідком, тоді як гіпо- і ареактивність (менше 10 і 5 пг/мл), за поширених і глибоких опіків, вказує на підвищений ризик летальності, інфекційних ускладнень, поганого загоєння ран і утворення рубців [2].

Якщо проблемі імуносупресії після переломів кісток, хірургічних операцій і опіків присвячено доволі багато наукових публікацій, то про вторинний імунodefіцит у пацієнтів з вогнепальними пораненнями існує обмаль інформації. Показано різке зростан-

ня сироваткової концентрації таких прозапальних цитокінів, як фактору некрозу пухлини альфа, інтерлейкіну 1бета та інтерлейкіну 6 вже через 75 хвилин після отримання вогнепального поранення. Якщо водночас відзначалася мікробна контамінація рани і пов'язана з цим експозиція ендотоксину, то сироваткова концентрація фактору некрозу пухлини альфа зростала в 100 разів, що було чинником ризику розвитку синдрому системної запальної відповіді [9]. Виявлені ознаки гіперреактивного запалення в цереброспінальній рідині, що спочатку призводило до імунної дисфункції та аллоімунізації, а в подальшому – до імунного паралічу, у пацієнтів з вогнепальними пораненнями голови, включаючи пошкодження кісток черепа, мозкових оболонок, паренхіми мозку [18].

Було запропоновано ряд терапевтичних втручань для корекції вторинного імунodefіциту, зумовленого травмою, включаючи додавання аргініну до раціону для відновлення роботи аргініноксидази [21] і періоперативну інтерферонотерапію для модуляції функції Т-лімфоцитів [7]. В експериментальному рандомізованому контрольованому дослідженні на тваринах показана здатність гліцину знижувати надмірну активність запальної реакції у відповідь на важке вогнепальне поранення [8].

**Мета:** оцінити імунний статус у учасників АТО з важкими пошкодженнями нижніх кінцівок в перші дні після поранення.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети ми провели ретроспективний аналіз результатів лабораторних імунологічних досліджень 10 бійців АТО, що отримали важкі пошкодження нижніх кінцівок в ході бойових дій. Клінічною базою було травматологічне відділення Львівської обласної лікарні.

Імунологічне дослідження включало вивчення показників загального аналізу крові, субпопуляційного складу лімфоцитів із застосуванням лазерної проточної цитофлуориметрії (цитофлуориметр *Epics Xl*, США) і методу непрямой імуофлуоресценції з моноклональними антитілами до CD-маркерів з двома або трьома мітками (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3–CD19+, CD3–CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+) (реактиви *Beckman Coulter*, США). Фагоцитоз оцінювали за даними латекс-тесту з визначенням показника фагоцитозу, фагоцитарного індексу, кількості активних фагоцитів і фагоцитарної ємності крові, а також – за вмістом мієлопероксидази в нейтрофілах (проточна цитофлуориметрія). Сироваткові концентрації імуноглобулінів основних класів (M, G, A) визначали за результатами простої радіальної імунодифузії за Манчіні. Концентрацію класів IgE, IgD та субкласів IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) в сироватці крові вимірювали за допомогою

твердофазного імуноферментного аналізу (реактиви ВекторБЕСТ, РФ).

Статистичну обробку отриманої інформації здійснювали за допомогою методів порівняльного і структурного аналізів з розрахунком середніх величин досліджуваних параметрів імунного статусу і їх похибок.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними загального аналізу крові, у 5 із 10 обстежених пацієнтів відзначалася анемія, у 2 – з характеристиками залізодефіцитної (низький колірний показник, анізоцитоз, поїкілоцитоз), у 3 – з ознаками постгеморагічної (нормальний колірний показник за малої кількості еритроцитів і низької сироваткової концентрації гемоглобіну). Це була анемія легкого або середнього ступеня важкості, а не важка анемія, що відображало терапевтичні зусилля з лікування цього розладу. Таку анемію слід розцінювати не як виключно постгеморагічний або залізодефіцитний феномен, а як так звану анемію хронічного запалення, зважаючи на клінічну ситуацію та дані інших лабораторних тестів. У 5 пацієнтів відзначався лейкоцитоз, у одного – важка лейкопенія ( $1,4 \times 10^9/\text{л}$ ), а в інших обстежених вміст лейкоцитів у периферичній крові на момент обстеження був нормальним. Лейкоцитоз зазвичай поєднувався з високою ШОЕ – на рівні 30-60 мм/год, що вказувало на реалізацію запального процесу у відповідь на травматичне пошкодження, інфікування, хірургічні втручання. Гіперзапальна реакція – перший етап імунореактивності на важке поранення. Лейкопенія, яка відзначалася у одного пацієнта, може бути розцінена як ознака імуносупресії, або імунного паралічу, що є відтермінованою фазою імунореактивності, яка відображає виснаження компенсаторних резервів організму. Інші 4 пацієнти, найбільш ймовірно, перебували у проміжній фазі переходу від гіперзапальної фази до імунного паралічу, хоча на результати досліджень могли вплинути застосовувані лікувальні втручання.

Оцінка імунного статусу вказує на ознаки імунної дизрегуляції у всіх обстежених пацієнтів, яку можна розцінити як компонент загального дезадаптивного синдрому у пацієнтів, що отримали важке вогнепальне поранення. Нами оцінений фагоцитоз як основа природженого імунітету та клітинна і гуморальна ланка адаптивного імунітету. З-поміж досліджених ланок імунної системи найвиразніше ураження відзначалося саме в клітинній ланці адаптивного (набутого) імунітету, що відповідає іншим повідомленням, присвяченим посттравматичній імуносупресії [6, 20]. Кількість лімфоцитів, і відповідно, CD3+Т-клітин була зниженою у 6 із 10 обстежених. Підвищення абсолютної кількості Т-лімфоцитів, що могло бути розцінено як компенсаторна реакція у відповідь

на травму і мікробну контамінацію, не відзначалася в жодному випадку, навіть – у разі лейкоцитозу у формі крові, що могло бути пов'язано з важкістю вогнепального поранення. Однак критично мала кількість Т-лімфоцитів відзначалася лише в одному випадку, тоді як в інших 5 пацієнтів мало місце помірне або легке зниження вмісту Т-лімфоцитів у периферичній крові. Серед субпопуляцій Т-лімфоцитів уражались як CD4+ Т-хелпери, так і CD8+ цитотоксичні Т-лімфоцити, однак саме кілерні імунокомпетентні клітини, що під час імунної відповіді виконують здебільшого ефекторні, а не регуляторні функції, демонстрували виразніший дефіцит у порівнянні з Т-хелперами як у питомій вазі розладу (6 із 10 пацієнтів у порівнянні з 4 із 10 пацієнтів), так і в глибині дефіциту (30-40 % проти 10-20 % зниження від нижньої межі норми).

Природні кілери з фенотипом CD3-CD16+CD56+ є важливим компонентом клітинної ланки природженого імунітету. Природні кілерні Т-лімфоцити з фенотипом CD3-CD16+CD56+ є проміжним компонентом між природженим і набутим імунітетом. Ці клітини також наділені цитотоксичністю та імунорегуляторними функціями. Кількість природних кілерів виявилася зниженою у 5 із 10 обстежених, причому таке порушення не корелювало з дефіцитом Т-клітин. Мала кількість природних кілерних Т-лімфоцитів в периферичній крові відзначалася також у 5 із 10 обстежених осіб, однак – не обов'язково у комбінації з дефіцитом природних кілерів. Глибина дефіциту природних кілерів і природних кілерних Т-лімфоцитів у відносних величинах була більшою, ніж імунокомпетентних клітин (на 40-60 % від нижньої межі норми), однак в абсолютних величинах відзначалася виразніша нестача саме класичних CD3+ Т-лімфоцитів, оскільки і природні кілери, і природні кілерні Т-клітини є менш численними субпопуляціями лімфоцитів людини. Таким чином, у пацієнтів з важкими вогнепальними пораненнями відзначається не тільки дефіцит пізньої клітинної адаптивної імунної відповіді, однак і порушення первинної ланки клітинного природженого імунітету, причому ці розлади не корелювали між собою і розвивалися у варіабельній манері. Кількість В-лімфоцитів була нормальною у переважній більшості пацієнтів, оскільки невелике зниження вмісту В-клітин відзначалося лише в 1 випадку.

Оцінка фагоцитозу за результатами латекс-тесту з розрахунком фагоцитарного числа, показника фагоцитозу, кількості активних фагоцитів і фагоцитарної ємності крові не виявила ознак дефіциту фагоцитозу в жодному випадку, однак здійснення функціонального дослідження, а саме – вивчення вмісту специфічного мікробіцидного ферменту мієлопероксидази, призвело до виявлення ознак послабленої перетравлювальної фази фагоцитарної реакції щонайменше у 5 із 10 обстежених осіб, причому – переважно у осіб з низькою кількістю Т-лімфоцитів, що відображає

уявлення про вторинний якісний розлад фагоцитозу при депресії клітинної ланки адаптивного імунітету через брак стимулюючих фагоцитоз імунних цитокінів, зокрема – гамма-інтерферону. Додаткова фагоцитарна дисфункція поглиблювала супресію клітинної ланки природженого і набутого імунітету в обстежених осіб і, найбільш ймовірно, підвищувала сприйнятливість до умовнопатогенної бактеріальної і грибової мікрофлори. Дефіцит мієлопероксидази нейтрофілів, очевидно, нівелював компенсаторний ефект нейтрофілозу у деяких пацієнтів.

При оцінці гуморального адаптивного імунітету відзначалися здебільшого протилежні зміни. Сироваткові концентрації основних класів і субкласів імуноглобулінів були підвищеними, а не зниженими, у ряду обстежених осіб. Так, найчастіше відзначалося збільшення кількості IgA у сироватці крові – у 5 із 10 пацієнтів, що могло відображати компенсаторне посилення місцевого імунітету дихальної системи і сечовивідних шляхів у виснажених, знерухомлених пацієнтів, у яких типовими ускладненнями є бронхіт, пневмонія, уроінфекція. У жодного пацієнта не виявили бодай щонайменшого зниження вмісту IgA у сироватці крові. Сироваткова концентрація загально-го IgG була вище норми у 4 із 10 пацієнтів і тісно корелювала зі зростанням вмісту гамма-фракції білку та рівня ШОЕ. У жодного з обстежених не виявлено дефіциту IgG, навіть у пацієнта з важкою лейкопенією. Гіперпродукція IgG, що призводить в подальшому до зростання ШОЕ, може бути розцінена, з одного боку, як прояв імунореактивності у відповідь на травматичне пошкодження і мікробну контамінацію рани, а з іншого – як компенсаторна реакція гуморальної ланки адаптивного імунітету у відповідь на супресію клітинного компонента природженого і набутого імунітету. Найбільш ймовірно, гіперпродукція імуноглобулінів зменшувала клінічні прояви клітин-

ного імунodefіциту, що відзначався у багатьох поранених. Однак такий дисбаланс міг мати і негативні наслідки. Так, наприклад, в контексті гіперімунoglobulinemії відзначалося щонайменше 4 випадки різкого зростання вмісту IgE в сироватці крові, що могло підвищити ризик алергічних реакцій за atopічним механізмом, включаючи гіперчутливість до медикаментів. Натомість ще у двох пацієнтів зареєстровано дуже малу сироваткову концентрацію IgE, що нагадувало фенотип первинного дефіциту IgE, однак відповідні генетичні тести не проводилися. Вміст субкласів IgG (IgG1, IgG2, IgG3 і IgG4) у сироватці крові був підвищеним у 3 із 7 пацієнтів, а в інших 7 осіб – відповідав нормативним значенням, що узгоджується з загальною тенденцією змін у гуморальному імунітеті обстежених пацієнтів. Концентрація IgM у сироватці крові була здебільшого нормальною. Підвищення вмісту IgM, так само як і зниження концентрації цього класу імуноглобулінів, відзначалося лише в одному випадку (табл.).

Отже, щонайменше у половини бійців АТО з важкими вогнепальними пораненнями нижніх кінцівок відзначаються ознаки індукованої травмою імуносупресії, основу якої складає дефіцит імункомпетентних клітин – Т-лімфоцитів, який поєднується у тісній манері з функціональним розладом фагоцитозу – дефіцитом мієлопероксидази нейтрофілів, і у варіабельній манері – з дефіцитом цитотоксичних клітин природженого імунітету – природних кілерів і природних кілерних Т-лімфоцитів. Така імуносупресія супроводжується компенсаторною гіперпродукцією імуноглобулінів різних класів і субкласів, особливо – IgA та IgG, що, найбільш ймовірно, зменшує ризик важких інфекційних ускладнень, однак може бути асоційовано з підвищеним ризиком алергії та імунотоксичних уражень. Необхідні подальші клінічні дослідження з цієї проблеми для

Таблиця

Середні величини досліджуваних показників імунного статусу у пацієнтів з важкими вогнепальними пораненнями

Показник	X±m (n=10)	Референтні значення
CD3+ · 10 <sup>9</sup> /л	0,88±0,2	0,95–2,10
CD3+CD4+ · 10 <sup>9</sup> /л	0,55±0,2	0,60–1,34
CD3+CD8+ · 10 <sup>9</sup> /л	0,21±0,3	0,37–0,97
CD3-CD16+CD56+ · 10 <sup>9</sup> /л	0,13±0,09	0,20–0,37
CD3+CD16+CD56+ · 10 <sup>9</sup> /л	0,09±0,03	0,15–0,35
CD3-CD19+ · 10 <sup>9</sup> /л	0,24±0,07	0,11–0,38
IgM, г/л	1,1±0,3	0,8–1,6
IgG, г/л	17,3±5,1	6–15
IgG1, г/л	12,1±4,9	4,9–11,4
IgG2, г/л	6,6±2,2	1,5–6,4
IgG3, г/л	1,8±0,4	0,2–1,1
IgG4, г/л	1,7±0,4	0,08–1,4
IgA, г/л	3,6±0,7	0,6–2,5
IgE, МО/мл	112±7,8	30–100
ФЧ, у.о.	9,1±0,3	5–10
Мієлопероксидаза, %	72,4±5,9	>90%

уточнення попередніх даних. Отримані результати дозволяють рекомендувати апробацію пацієнтам з постравматичною імуносупресією додаткових імунотерапевтичних втручань із застосуванням препаратів рекомбінантних альфа- і гамма-інтерферонів людини, які потенційно можуть збільшити кількість і підвищити функціональну активність клітин природженого і набутого імунітету з посиленням експресії мієлопероксидази, забезпечивши належну компенсацію наявної імуносупресії. Результати раніше проведених досліджень вказують на користь від періопераційної інтерферонотерапії при індукованій травмою імуносупресії [7], тому є потреба у здійсненні подальших раціонально спланованих клінічних випробувань в цьому напрямці

## ВИСНОВКИ

У половини бійців АТО з важкими вогнепальними пораненнями нижніх кінцівок відзначаються ознаки індукованої травмою імуносупресії, основу якої складає дефіцит імунокомпетентних клітин – Т-лімфоцитів, який поєднується у тісній манері з функціональним розладом фагоцитозу – дефіцитом мієлопероксидази нейтрофілів, і у варіабельній манері – з дефіцитом цитотоксичних клітин природженого імунітету – природних кілерів і природних кілерних Т-лімфоцитів.

Така імуносупресія супроводжується компенсаторною гіперпродукцією імуноглобулінів різних класів і субкласів, особливо – IgA та IgG, що, найбільш ймовірно, зменшує ризик важких інфекційних ускладнень, однак може бути асоційовано з підвищеним ризиком алергії та імунокомплексних уражень.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

**Джерела фінансування.** Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко О.М., Мальцев Д.В., Казмірчук В.Є., Коваленко А.О. Вивчення динаміки цитокінів у потерпілих за тяжких опіків для оцінки тяжкості і прогнозу // *Клінічна хірургія*. – 2014. – № 2. – С. 49-53.
2. Мальцев Д.В., Коваленко О.М., Казмірчук В.Є. Цитокіни як біомаркери тяжкості стану хворих і прогнозування при опіках: нові терапевтичні можливості та переосмислення традиційних лікувальних підходів // *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*. – № 4 (73). – С. 27-36.
3. Abe T., Takeda Y., Yamada K. et al. Cytokine gene expression after subretinal transplantation. *Tohoku J. Exp. Med.* – 1999. – Vol. 189, No. 3. – P. 179–189.
4. Bedreag O.H., Sandesc D., Chiriac S.D. et al. The Use of Circulating miRNAs as Biomarkers for Oxidative Stress in Critically Ill Polytrauma Patients // *Clin. Lab.* – 2016. – Vol. 62, No. 3. – P. 263-274.
5. Binkowska A.M., Michalak G., Siotwieski R. Current views on the mechanisms of immune responses to trauma and infection. *Cent Eur J Immunol.* // 2015. – Vol. 40, No. 2. – P. 206-216.
6. Brune I.B., Wilke W., Hensler T. et al. Downregulation of T helper type 1 immune response and altered pro-inflammatory and anti-inflammatory T cell cytokine balance following conventional but not laparoscopic surgery // *Am. J. Surg.* – 1999. – Vol. 177, No. 1. – P. 55-60.
7. Bulava G.V., Abakumov M.M., Danielian Sh.N. et al. Immunoprophylaxis of postoperative inflammatory complications in thoracic and abdominal wounds // *Khirurgiia (Mosk)*. – 2002. – Vol. 7. – P. 4-10.
8. Gundersen Y., Vaagenes P., Os III., Pillgram-Larsen J. Capacity of glycine to modulate early inflammatory disturbances after serious gunshot injuries in the pig // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2007. – Vol. 67, No. 2. – P. 143-153.
9. Gundersen Y., Vaagenes P., Thrane I. et al. Response of circulating immune cells to major gunshot injury, haemorrhage, and acute surgery // *Injury*. – 2005 – Vol. 36, No. 8. – P. 949-955.
10. Hsing C.H., Wang J.J. Clinical implication of perioperative inflammatory cytokine alteration // *Acta Anaesthesiol Taiwan*. – 2015. – Vol. 53, No. 1. – P. 23-28.
11. Islam M.N., Bradley B.A., Ceredig R. et al. Sterile post-traumatic immunosuppression // *Clin. Transl. Immunology*. – 2016 – Vol. 5, No. 4. – e77.
12. Jedynek M., Siemiatkowski A. The role of monocytes/macrophages and their cytokines in the development of immunosuppression after severe injury // *Pol Merkur Lekarski*. – 2002. – Vol. 13, No. 75. – P. 238–241.
13. Karapetsa M., Makris D., Mpaka M., Zakyntinos E. Acute respiratory failure from pulmonary tuberculosis due to head trauma immunosuppression // *Anaesth. Intensive Care*. – 2012. – Vol. 40, No. 2. – P. 361–362.
14. Liesz A., Roth S., Zorn M. et al. Acquired Immunoglobulin G deficiency in stroke patients and experimental brain ischemia // *Exp. Neurol.* – 2015. – Vol. 271. – P. 46-52.
15. Muller-Kristensen M., Ip W.K., Shi L., et al. Deficiency of mannose-binding lectin greatly increases susceptibility to postburn infection with *Pseudomonas aeruginosa* // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176, No. 3. – P. 1769-1775.
16. Ng C.S., Lau K.K. Surgical trauma and immune functional changes following major lung resection // *Indian. J. Surg.* – 2015. – Vol. 77, No. 1. – P. 49-54.
17. Rouget C., Girardot T., Textoris J. et al. Biological markers of injury-induced immunosuppression // *Minerva Anesthesiol.* – 2016 [Epub ahead of print].
18. Starchenko A.A., Khil'ko V.A., Khlunovskiy A.N. et al. The immune reactions of the cerebrospinal fluid in

- victims of gunshot wounds of the skull and brain in relation to the treatment procedure and outcome // *Zh. Vopr. Neurokhir. Im. N. N. Burdenko.* – 1994. – No. 1. – P. 23-26.
19. Teodorczyk-Injeyan J.A., Sparkes B.G., Mills G.B. et al. Impairment of T cell activation in burn patients: a possible mechanism of thermal injury-induced immunosuppression // *Clin. Exp. Immunol.* – 1986. – Vol. 65, No. 3. – P. 570-581.
20. Xu P., Zhang P., Sun Z. et al. Surgical trauma induces postoperative T-cell dysfunction in lung cancer patients through the programmed death-1 pathway // *Cancer. Immunol. Immunother.* – 2015. – Vol. 64, No. 11. – P. 1383-1392.
21. Zhu X., Herrera G., Ochoa J.B. Immunosuppression and infection after major surgery: a nutritional deficiency // *Crit. Care Clin.* – 2010. – Vol. 26, No. 3. – P. 491-500.

Отримано 09.04.2017

## ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА У УЧАСТНИКОВ АТО С ТЯЖЕЛЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

<sup>1</sup>Мальцев Д.В., <sup>2</sup>Мездин В.И.

<sup>1</sup>Институт экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А.А. Богомольца, Киев, Украина  
<sup>2</sup>Военно-медицинский клинический центр Западного региона, Киев, Украина

**Актуальность.** Посттравматическая иммуносупрессия в острый период после травмы является независимым фактором риска развития осложнений и смертельного исхода.

**Цель:** оценить иммунный статус у участников АТО с тяжелыми повреждениями нижних конечностей в первые дни после ранения.

**Материалы и методы.** У 10 бойцов АТО изучали показатели общего анализа крови, субпопуляционного состава лимфоцитов с применением лазерной проточной цитофлуориметрии и метода непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами к CD-маркерам с двумя или тремя метками. Фагоцитоз оценивали по данным латекс-теста с определением показателя фагоцитоза, фагоцитарного индекса, количества активных фагоцитов и фагоцитарной емкости крови, а также по содержанию миелопероксидазы в нейтрофилах (проточная цитофлуориметрия). Сывороточные концентрации иммуноглобулинов М, G, А определяли по результатам простой радиальной иммунодиффузии по Манчини. Концентрацию IgE, IgD, IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) измеряли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Статистическую обработку осуществляли с помощью методов сравнительного и структурного анализа с расчетом средних величин параметров иммунного статуса и их погрешностей.

**Результаты.** У 5 пациентов отмечалась анемия, у 5 – лейкоцитоз, у 1 – лейкопения. Лейкоцитоз сочетался с высокой СОЭ 30–60 мм / ч. Гипервоспалительная реакция расценена как первый этап иммунореактивности на тяжелое ранение, а лейкопения – как признак иммуносупрессии. 4 пациента находились в промежуточной фазе перехода от гипервоспалительной фазы к иммунному параличу. Иммунная дисрегуляция является компонентом дезадаптационного синдрома. Количество лимфоцитов, CD3+ Т-клеток снижена у 6 человек. Среди субпопуляций Т-лимфоцитов поражились как CD4+ Т-хелперы, так и CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты. Количество естественных киллеров с фенотипом CD3-CD16+ CD56+ снижено у 5 человек, причем такое нарушение коррелировало с дефицитом Т-клеток. Количество В-лимфоцитов нормальное. Не выявлено признаков дефицита фагоцитоза. Ослаблено фагоцитарное переваривание у 5 человек с малым количеством Т-лимфоцитов. Фагоцитарная дисфункция усугубляла супрессию клеточного звена врожденного и приобретенного иммунитета и повышала восприимчивость к условно-патогенной бактериальной и грибковой микрофлоре. Дефицит миелопероксидазы нейтрофилов нивелировал компенсаторный эффект нейтрофилёза. Увеличены IgA у 5 человек, IgG – у 4. Содержание субклассов IgG (IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4) повышено у 3 пациентов. Концентрация IgM нормальная.

**Выводы.** Травма индуцирует иммуносупрессию, в основе которой дефициты Т-лимфоцитов, миелопероксидазы нейтрофилов, естественных киллеров и природных киллерных Т-лимфоцитов. Иммуносупрессия сопровождается компенсаторной гиперпродукцией иммуноглобулинов, особенно IgA и IgG, снижает риск тяжелых инфекционных осложнений, однако может быть ассоциирована с повышенным риском аллергии и иммунокомплексных поражений.

**Ключевые слова:** огнестрельные ранения, иммуносупрессия, иммунотерапия.

## EVALUATION OF THE IMMUNE STATUS OF THE PARTICIPANTS ATO WITH SEVERE INJURIES OF THE LOWER EXTREMITIES

<sup>1</sup>Maltsev D.V., <sup>2</sup>Medzyn V.I.

<sup>1</sup>Institute of Experimental and Clinical Medicine at the O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine  
<sup>2</sup>The Military Medical Clinical Center of the Western Region, Kyiv, Ukraine

**Relevance.** Post-traumatic immunosuppression in the acute period after injury is an independent risk factor for the development of complications and mortality.

**The aim:** To assess the immune status of ATO participants with severe damage to the lower extremities in the first days after injury.

**Materials and methods.** In 10 ATO fighters, indicators of general blood count, subpopulation composition of lymphocytes using laser flow cytometry and indirect immunofluorescence with monoclonal antibodies to CD-markers with two or three labels were studied. Phagocytosis was evaluated according to the latex test with the definition of the index of phagocytosis, phagocytic number, the number of active phagocytes and phagocytic blood volume, as well as the content of myeloperoxidase in neutrophils (flow cytometry). The serum concentrations of the immunoglobulins M, G, A were determined from the results of simple radial immunodiffusion according to Mancini. Concentration of IgE, IgD, IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) was measured using a solid phase enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical processing was carried out using methods of comparative and structural analysis with the calculation of average values of immune status parameters and their errors.

**Results.** 5 patients had anemia, 5 – leukocytosis, 1 – leukopenia. Leucocytosis was combined with a high ESR of 30-60 mm / h. Hyperinflammatory reaction is considered as the first stage of immunoreactivity in severe injuries, and leukopenia is a sign of immunosuppression. 4 patients were in the intermediate phase of the transition from the hyperinflammatory phase to the immune paralysis. Immune dysfunction is a component of the disadaptation syndrome. The number of lymphocytes, CD3 + T cells decreased in 6 people. Among the sub-populations of T-lymphocytes, they were affected as CD4 + T-helper cells, as well as CD8 + cytotoxic T-lymphocytes. The number of natural killers with the CD3-CD16+CD56+ phenotype was reduced to 5, and this violation did not correlate with the deficiency of T cells. The number of B-lymphocytes is normal. Phagocytic digestion is weakened in 5 people with a small number of T-lymphocytes. Phagocytic dysfunction intensified the suppression of the cellular part of the inborn and acquired immunity and increased susceptibility to conditionally pathogenic bacterial and fungal microflora. The deficiency of myeloperoxidase of neutrophils is offset by the compensatory effect of neutrophilosis. Increased IgA was in 5, IgG in 4 patients. Content of IgG subclasses (IgG1, IgG2, IgG3 and IgG4) is elevated in 3 patients. Concentration of IgM is normal.

**Conclusions.** Injury induces immunosuppression, which is based on deficiencies of T-lymphocytes, myeloperoxidases of neutrophils, natural killers and natural killer T-lymphocytes. Immunosuppression is accompanied by compensatory overproduction of immunoglobulins, especially IgA and IgG, which reduces the risk of severe infectious complications, but may be associated with an increased risk of allergy and immunocomplex lesions.

**Key words:** firearms wound, immunosuppression, immunotherapy.