

звернення за медичною допомогою. Хворі з цією патологією потребують довготривалого

лікування, в тому числі багатоетапного оперативного лікування.

Література

1. Лопаткіна М.О. Керівництво з урології під ред., М. Медицина 1998 р. С. 56.

2. Лоран О.Б., Пермяков О.М. «Стриктурі проксимального відділу сечівника у чоловіків». Урологія та нефрологія 1991 р. № 6 С. 56 – 60.

3. Люлько А.В., Романенко А.Є., Серняк П.С. «Пошкодження органів сечостатевої системи». – Київ: Здоров'я. 1981 р. С.198.

4. Русаков В.І. «Хірургія сечівника», Ростов на Дону 1998 р.С. 150.

5. Тіктінський О.Л., Тіктінський Н.О., «Травма сечостатевих органів» Санкт-Петербург 2002 р. С. 206.

Науковий рецензент доктор медичних наук, професор Заруцький Я.Л.

УДК 616-001.18:616-002.1

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПРО- І ПРОТИЗАПАЛЬНИХ МЕДІАТОРІВ У ПОТЕРПІЛИХ З ХОЛОДОВОЮ ТРАВМОЮ

Г.П. Хитрий, полковник медичної служби, начальник кафедри анестезіології та реаніматології Української військово-медичної академії, кандидат медичних наук, доцент

О.І. Осадча, старший науковий співробітник Інституту гематології та трансфузіології АМН України, кандидат біологічних наук

Г.М. Боярська, старший науковий співробітник Інституту гематології та трансфузіології АМН України, кандидат біологічних наук

Резюме. У потерпілих з холодовою травмою визначено значне підвищення вмісту прозапальних цитокінів в усі терміни дослідження. При цьому встановлено, що найбільш значним було підвищення вмісту ЧНП-±, вмісту ІЛ-6 і ІЛ-1. Дані тенденції свідчать про формування неадекватної запальної відповіді у даній категорії хворих.

Ключові слова: медіатори запалення, системна запальна відповідь, холодова травма.

Вступ. При холодовій травмі імунні реакції організму розрізняються не тільки від виду охолодження, але і залежать від того, коли відбувалося це охолодження. Імунна та терморегуляторна системи, очевидно, знаходяться в тісному і складному взаємозв'язку. Дія холоду на терморцептори шкіри запускає сигнал, який змінює активність специфічних областей мозку. Далі вже сигнали самого мозку змінюють роботу ендокринних систем організму, що відповідають за імунну відповідь.

У перебігу патологічного процесу виділяють фази компенсації і декомпенсації терморегуляції організму. У фазі компенсації зберігається нормальна температура тіла внаслідок посилення теплоутворення і зниження тепловіддачі. В міру виснаження енергетичних запасів поступово знижується температура тіла, а разом з тим згасають і основні функції організму. Патологічний процес переходить у фазу декомпенсації системи терморегуляції. Зниження температури тіла

нижче 25-32 °С призводить до летального наслідку [6].

Холодова травма також супроводжується р розвитком ендогенної інтоксикації, яка пов'язана з накопиченням в організмі потерпілого токсинів мікробного і тканинного походження [3]. Масивне антигенне навантаження призводить до підвищення продукції макрофагами прозапальних медіаторів – інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-1, ІЛ-6, а також чинника некрозу пухлини- \pm (ЧНП- \pm). Дані процеси обумовлюють розвиток синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) або SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) [4].

Як при розвитку відморожень – місцевій холодовій травмі, так і при загальній холодовій травмі – переохолодженні, клінічний перебіг холодових уражень складається з біологічно доцільних процесів, що закономірно змінюють один одного і визначають періоди холодової хвороби [5, 6]. Проте, до теперішнього часу не встановлені особливості динаміки вмісту про- і протизапальних медіаторів в крові хворих із переохолодженням і відмороженнями. Рішення цього питання дозволило б уточнити патогенез уражень організму потерпілих низькими температурами і особливості перебігу запалення при холодовій травмі.

Мета роботи: вивчити особливості змін про- і протизапальних медіаторів в крові потерпілих із холодовою травмою в реактивному періоді хвороби.

Матеріали та методи дослідження. У 35 хворих з переохолодженням і відмороженнями кінцівок II-IV ступеню, у віці від 20 до 65 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в Київському центрі термічної травми та пластичної хірургії, були проведені дослідження вмісту медіаторів запальної реакції: інтерлейкінів (ІЛ) – 1, 2, 4, 6 і ЧНП- \pm [1]. З переохолодженням було досліджено 12 хворих, з відмороженнями – 23 хворих. З дослідження виключалися хворі, які мали тяжку соматичну патологію (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет), а також хворі, в яких перебіг холодової травми ускладнювався запальними процесами іншої локалізації. Дослідження проведені на 3-4 і 9-11 добу реактивного періоду холодової хвороби.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження цитокінового статусу показало, що на 3-4 добу після холодової травми спостерігається значне підвищення прозапальних інтерлейкінів: ІЛ-1, ІЛ-6 та ЧНП- \pm по відношенню до показників здорових осіб ($p < 0,01$). Так, вміст ІЛ-1 був більшим на 86,9% або в 7,7 рази, ІЛ-6 – відповідно на 91,9% або в 12,4 рази, ЧНП- \pm – на 97,7% або в 44 рази. Вміст протизапальних цитокінів – ІЛ-2 та ІЛ-4 також визначався підвищеним ($p < 0,01$) (табл. 1). Вміст ІЛ-2 був більшим на 76,5% або в 4,3 рази, ІЛ-4 – відповідно на 69,0% або в 3,2 рази. Цей факт є свідченням вираженої запальної реакції у хворих цієї категорії.

Таблиця 1

Вміст про- та протизапальних медіаторів при холодовій травмі, $M \pm m$, $n = 35$

Досліджувані показники	Одиниці виміру	Доба після травми		Показники здорових осіб ($n=10$)
		3-4	9-11	
ІЛ-1	Пг/мл	199,0 \pm 27,0 *	192,5 \pm 21,1*	26,0 \pm 8,1
ІЛ-2	Пг/мл	54,35 \pm 10,50 *	65,31 \pm 8,45 *	12,75 \pm 1,25
ІЛ-4	Пг/мл	105,5 \pm 27,3 *	79,5 \pm 5,0 *	32,7 \pm 7,5
ІЛ-6	Пг/мл	531,0 \pm 112,0 *	85,30 \pm 13,10 *, **	42,7 \pm 8,5
ЧНП- α	Пг/мл	1065,2 \pm 146,7 *	345,0 \pm 15,5 *, **	24,2 \pm 6,0

Примітки: * – вірогідно порівняно з показниками у здорових осіб ($p < 0,01$);

** – вірогідно порівняно з показниками у потерпілих на 3-4 добу ($p < 0,01$)

На 9-11 добу після травми встановлена тенденція до зниження показників прозапальних інтерлейкінів по відношенню до вихідних значень. Так, зменшення ІЛ-1 було на 3,2% ($p > 0,05$), ІЛ-6 – на 83,9% або в 6,2 рази менше ($p < 0,01$), ЧНП- \pm – на 67,6% або в 3,1 рази менше ($p < 0,01$). Проте, зберігалось достовірне підвищення цих показників по відношенню до показників здорових осіб ($p < 0,01$). Вміст ІЛ-1 був більшим на 13,5% або в 7,4 рази, ІЛ-6 – відповідно на 49,9% або в 2 рази, ЧНП- \pm – на 93% або в 14,3 рази менше. Концентрація протизапального цитокіну ІЛ-2 дещо підвищувалась (на 16,8%, $p > 0,05$), а ІЛ-4 – знижувалась (на 24,6%, $p > 0,05$) по відношенню до вихідних значень. Однак ці показники значно перевищували значення здорових осіб ($p < 0,01$). Отримані дані свідчать про розбалансування і пригнічення імунної відповіді та неефективний синтез прозапального інтерлейкіну ІЛ-1, що є однією з ознак розвитку системної запальної відповіді у хворих з холодовою травмою.

У початковій стадії розвитку запалення одночасно виділяються як прозапальні, так і протизапальні інтерлейкіни. Ушкоджувальна дія прозапальних інтерлейкінів в значній мірі нейтралізується протизапальними, завдяки чому досягаються їх баланс і зменшення тяжкості запалення. Протизапальні цитокіни мають корисну дію, вони сприяють обмеженню запалення, зменшенню загальної реакції на запалення, загоєнню рани [2]. Відомо також, що при запаленні спочатку послідовно секретуються такі цитокіни, як ЧНП- \pm , інтерлейкін-1 і ІЛ-6 [8]. Потім ІЛ-6 починає пригнічувати секрецію ЧНП- \pm і інтерлейкіна-1 [9], активувати продукцію печінкою білків гострої фази запалення і стимулювати гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему [7], що сприяє регуляції запального процесу. У цьому сенсі ІЛ-6 можна розглядати і як прозапальний, і як протизапальний цитокін.

В нашому дослідженні було встановлено, що у потерпілих із холодовою травмою відмічається підвищення вмісту як про- так і протизапальних цитокінів в усі терміни

дослідження, при цьому найбільш значущими показниками відрізнявся вміст ЧНП- \pm , ІЛ-6 і ІЛ-1. Наші дані узгоджуються з проведеними дослідженнями інших авторів, які вивчали подібну проблему. Так, згідно К.Г. Шаповалова і співавт. (2008), в ранньому реактивному періоді місцевої холодової травми у хворих в крові максимально зростає вміст ЧНП- \pm , ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-8 і ІЛ-18, а в подальші періоди – знижується. При цьому концентрація ІЛ-1 перевищувала контрольні значення в усі періоди холодової травми [5].

Відомо, що ІЛ-1, який, виробляючись моноцитами і макрофагами, запускає безліч реакцій, названих разом «гострою фазою реакції відповіді». Так, наприклад, ІЛ-1 активує Т- і В-лімфоцити, стимулює утворення С-реактивних білків ранньої фази запалення, продукцію прозапальних медіаторів (ІЛ-6, ІЛ-8, ЧНП) і чинника активації тромбоцитів. Він збільшує прокоагулянтну активність ендотелію і активність адгезивних молекул на поверхні клітин ендотелію, лейкоцитів і тромбоцитів, призводить до утворення мікротромбів в судинах мікроциркуляторного русла, викликає підвищення температури тіла [2].

Коли ІЛ-1 взаємодіє з термочутливими нейронами преоптичної ділянки гіпоталамуса, відбувається різке підвищення теплопродукції в м'язах (озноб), що супроводжується зниженням тепловіддачі (звуження судин шкіри, «гусяча шкіра» або «мороз по шкірі»). Температура серединних структур організму підвищується до тих пір, поки не досягне стабільної верхньої точки, і не встановиться рівновага між теплопродукцією і тепловіддачею. Температура крові, що омиває гіпоталамус, стає рівною новому встановленому рівню.

Вважається, що в гіпоталамусі ІЛ-1 стимулює синтез простагландинів типу Е, використовуючи при цьому арахідонову кислоту, що вивільняється з мембран клітин-мішеней. Зокрема, простагландин Е1 (ПгЕ1) активує механізми теплопродукції і тепловіддачі шляхом посилення синтезу циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ).

Отримані нами результати свідчать, що у потерпілих з холодовою травмою значне підвищення ІЛ-1 в ранньому реактивному періоді, на нашу думку, пов'язане з активацією систем адаптації до переохолодження і є захисною реакцією організму. У той же час, підвищений вміст ІЛ-1 в пізніші терміни свідчить про розвиток запальної реакції. При цьому дані процеси протікають на тлі значного підвищення цитокінів як про- так і протизапальної дії, що свідчить про неефективну інгібіцію синтезу прозапального ІЛ-1.

На нашу думку, відсутність ефективного інгібуючого впливу ІЛ-4 на продукцію прозапальних медіаторів сприяло розвитку цитокінових взаємодій, направлених на формування запальної реакції за гіперреактивним типом. З одного боку, ІЛ-1 підтримував високу концентрацію ЧНП, який стимулював синтез ІЛ-6, що, в свою чергу, не обмежувало синтез ІЛ-1. З іншого боку, підвищення щодо контрольних величин концентрації ІЛ-4, сприяло розвитку імуносупресії у даної групи хворих.

Література

1. Бацков С.С., Лапаев И.Б., Цыган В.Н. Основы клинической иммунологии (руководство для врачей). – СПб, 2003. – 121 с.
2. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противовоспалительные свойства. – К.: Наук. думка, 1998. – 317 с.
3. Котельников В.П. Отморожения. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
4. Новикова Р.И., Черний В.И., Кузнецова И.В. и др. Синдром системного воспалительного ответа с позиции теории общеадаптационных реакций // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2000. – №1(д). – С.73-75.
5. Шаповалов К.Г., Томина Е.А., Михайличенко М.И., Иванов В.А., Витковский Ю.А. Содержание цитокинов в крови больных при местной холодовой травме // Медицинская Иммунология. – 2008. – Т.10, №1. – С. 89-92.

Надлишкова продукція цитокінів і інших медіаторів запалення викликає порушення регулюючої функції імунної системи, призводить до їх неконтрольного виділення, порушенню балансу між прозапальними і протизапальними цитокінами на користь прозапальних. У зв'язку з цим медіатори запалення з чинників, що захищають організм, стають ушкоджуючими для нього.

Таким чином, розбалансованість цитокінової регуляції при холодкових ураженнях є причиною розвитку дисфункцій в системі імунної відповіді, що призводить до розвитку ССЗВ і поліорганної недостатності.

Висновки

1. У потерпілих з холодовою травмою відмічається підвищення вмісту як про- так і протизапальних цитокінів в усі терміни дослідження, при цьому найбільш значущими показниками відрізнявся вміст ЧНП-±, ІЛ-6 і ІЛ-1.

2. У потерпілих з холодовою травмою має місце розбалансованість цитокінової регуляції, що призводить до розвитку ССЗВ і поліорганної недостатності.

6. Чадаев А.П., Свиридов С.В., Климиашвили А.Д. Холодовая травма // Российский медицинский журнал. – 2005. – №5. – С. 20-23.
7. Heinrich P.C., Castell J.V., Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-36.
8. Hesse D.G., Tracey K.J., Fong Y., Manogue K.R., Palladino M.A. Jr., Cerami A., et al. Cytokine appearance in human endotoxemia and primate bacteremia. *Surg Gynecol Obstet* 1988;166: 147-53.
9. Schindler R., Mancilla J., Endres S., Ghorbani R., Clark S.C., Dinarello C.A. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 1990;75:40-7.

Науковий рецензент доктор медичних наук, професор Заруцький Я.Л.