

ЛЕЙКОЦИТ ТА ЙОГО РОЛЬ У РОЗВИТКУ СИНДРОМУ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

ЛЕЙКОЦИТ ТА ЙОГО РОЛЬ У РОЗВИТКУ СИНДРОМУ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ – В огляді літератури наведено сучасні уявлення про синдром системної запальної відповіді, визначено його клінічні критерії та досліджено роль лейкоцита як центральної фігури запалення.

ЛЕЙКОЦИТ И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА – В обзоре литературы приведены современные представления о синдроме системного воспалительного ответа, определены его клинические критерии, а также исследована роль лейкоцита как центральной фигуры воспаления.

LEUKOCYTE AND IT'S ROLE IN SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME – Literature review presents modern understanding of systemic inflammatory response syndrome, it's clinical criteria and role of the leukocyte as a central figure of the inflammation.

Ключові слова: лейкоцит, синдром системної запальної відповіді (ССЗВ), запалення.

Ключевые слова: лейкоцит, синдром системного воспалительного ответа (ССВО), воспаление.

Key words: leukocyte, systemic inflammatory response syndrome (SIRS), inflammation.

Поняття про синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) сформувався близько 20 років тому після дослідження Bone. Ще І. І. Мечников вказував на запалення, особливо його судинний компонент, як на універсальну захисну реакцію. Одночасно він відмітив і можливість не тільки захисного ефекту від запального синдрому, але й ймовірність пошкоджувального впливу на органи і системи хворого. На даний час показано, що ССЗВ виникає при всіх екстремальних станах – політравмі, тяжких інфекціях, crush-синдромі, тяжкій гіпертензії, панкреатиті, ішемії нижніх кінцівок, тяжких операціях тощо.

Деталі ССЗВ стають все більш зрозумілими з кожним наступним науковим дослідженням ролі про- та протизапальних факторів у процесі, їх балансу та протистояння. На сьогодні встановлено, що центральною фігурою ССЗВ є лейкоцит. У даний час відомі етапи розвитку синдрому системної запальної відповіді, – можливої бактеріальної трансактації, поліорганної недостатності. Багато праць присвячено вивченню впливу ССЗВ на гемостаз, розвиток тромбофілічного стану. Однак прояви ССЗВ у різних галузях медицини вивчено недостатньо. В практиці поки що не отримали відображення достатньою мірою патофізіологічні зміни, що відбуваються в процесі ССЗВ (В. Н. Серов, 2004).

Концепція ССЗВ ще дискутується і на даний час служить для ширшого визначення клінічної гетерогенності цього стану в критично хворих пацієнтів із інсультом, з травмою, після хірургічних втручань, при тяжкому деструктивному панкреатиті тощо (Hector R. Wong, MD, Natalie Cvijanovich, MD et al., 2011).

Протягом тривалого часу існує намагання визначити імуногенетичні чинники ССЗВ, як це уже частково зроблено для різного виду онкологічних захворю-

вань, інших патологічних процесів. Вказані дані використовуються для моніторингу захворювань, індивідуалізації процесів їх лікування. Однак дослідження нових біологічних чинників людського геному в ракурсі вивчення захворювань все ще є великою технічною проблемою та незрозумілістю можливостей використання експериментальних даних у медичній практиці. Але на сьогодні уже існують наукові досягнення у вивченні експресії людських лейкоцитарних антигенів у пацієнтів із ССЗВ, викликаним бактеріальною ендотоксемією. Аналіз даного наукового дослідження виявив відповідь лейкоцитів на гостру системну запальну реакцію у вигляді транзиторної дизрегуляції клітинних біоенергетичних та трансляційних систем. Це наукове досягнення дозволяє заглянути всередину регуляції глобальної лейкоцитарної активності, що відноситься до функцій уродженого імунітету та може сприяти підвищеній схильності до ССЗВ та інфекційних процесів.

ССЗВ не є певним чи окремим захворюванням, і виявлення вказаного синдрому не дає вирішення конкретної медичної проблеми. Зазвичай ССЗВ визначається поєднанням трьох фундаментальних фізіологічних складників та базових лабораторних показників. Клінічно ССЗВ встановлюється при наявності щонайменше двох з наступних критеріїв [Pal Comstedt, Merete Storgaard, and Annmarie T Lassen, 2011]:

- лихоманка $>38,0$ °C чи гіпотермія $<36,0$ °C;
- тахікардія >90 на 1 хв;
- тахіпное >20 на 1 хв;
- лейкоцитоз $>12 \times 10^9$ /л чи лейкопенія $<4 \times 10^9$ /л.

Кількісні показники лейкоцитів крові та власне показники її лейкоцитарної формули є найважливішими додатковими методами дослідження, які мають значення в діагностиці запальних процесів різної локалізації та їх ускладнень. Також на сьогодні достовірно доведено існування циркадних і циркануальних ритмів загальної кількості лейкоцитів, зокрема нейтрофілів, а також лімфоцитів і їх субпопуляцій в периферичній крові у здорових людей. Тож у багатьох випадках дані, що стосуються лейкоцитів, можуть застосовуватись для визначення прогнозу і напрямку перебігу запального процесу, вирішувати тактику лікування, та повинні бути оцінені правильно [17]. В цьому плані при оцінці показників лейкоцитарної формули у кожного конкретного пацієнта до уваги приймається сумарна кількість відсоткового вмісту нейтрофілів, перевищення нормальних рівнів яких може свідчити про розвиток запальних чи гнійно-деструктивних процесів у хворого. Однак оцінка вказаних показників часто буває суб'єктивною, у зв'язку з чим для вираження ступеня тяжкості інтоксикації запропоновано ряд індексів, в яких використані показники лейкоцитарної формули. Зокрема, індекс Гаркаві, лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) Я. Я. Кальф-Каліфа, ЛІІ в модифікації Б. А. Рейса, гематологічний показник інтоксикації за В. С. Васильєвим, ядерний індекс ступеня ендотокси-

козу, ядерний індекс зсуву, індекс алергізації, індекс імунореактивності, індекс співвідношення нейтрофільних гранулоцитів та моноцитів, індекс співвідношення лімфоцитів та моноцитів, індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів, індекс співвідношення лейкоцитів та ШОЕ, індекс співвідношення агранулоцитів і ШОЕ, нейтрофільно-лейкоцитарний коефіцієнт, індекс зсуву лейкоцитів, лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс та інші [17, 20].

Достатньо докладно вивчено зміни вказаних показників при сепсисі інших гнійно-деструктивних, при яких однозначно має місце ССЗВ. Однак слід пам'ятати, що лейкоцитарна реакція в абсолютних та відносних значеннях залежить не тільки від багатьох ендогенних та екзогенних факторів, але і від власної імунної реактивності пацієнта у відповідь на збудник, травму, ішемію чи інший стресовий чинник.

Лейкоцитоз, що виникає при ССЗВ, знаходить своє відображення у вищеперерахованих індексах, значно погіршує реологічні властивості крові, а також впливає на процеси мікроциркуляції. Відомо, що на відміну від еритроцитів, лейкоцити мають сферичну форму і навіть при однаковому діаметрі з ними – значно більший об'єм. Показано, що при діаметрі 8 мкм об'єм еритроцитів складає близько 70–80 мкм³, а лейкоцитів такого ж діаметру 160–170 мкм³. Звідси зрозуміло, що збільшення кількості лейкоцитів у судинному руслі при ССЗВ з більшим, порівняно з еритроцитом об'ємом, буде сприяти збільшенню опору кровотоку в мікросудинах. В основі описаних явищ лежить, очевидно, феномен оклюзії просвіту капіляра лейкоцитом – “заклинювання”. Таким чином, лейкоцитоз значною мірою може сприяти гіпоксичним та метаболічним порушенням при ССЗВ [12]. Одночасно неадекватна запальна реакція, що проявляється високим лейкоцитозом, чи його відсутністю, різкими змінами функціональної активності лейкоцитів, а також відхиленнями кінетики клітин в зону запалення може бути причиною затримки розрешення патологічного процесу, чи розвитку ускладнень [16].

Зазвичай реакція лейкоцитів на пошкодження певної ділянки складається з наступних ланок: міграція до вогнища запалення, його інфільтрація, продукція цитотоксичних факторів, фагоцитоз некротичних мас (що забезпечує резорбцію загиглих тканин), обмеження зони пошкодження і притягування у вогнище пошкодження клітин проліферативного пулу [16]. При ССЗВ однак, незважаючи на його причину, зоною пошкодження можна вважати усе судинне русло пацієнта до найменших його розгалужень, і тому така розпорошеність захисних сил організму дуже часто веде до недостатньої активності в зоні пошкодження та одночасно до розвитку полісистемних та поліорганних уражень. Лейкоцити здійснюють ролінг на поверхні ендотелію, відбувається активація та адгезія клітин, а далі трансендотеліальна пенетрація [16].

На активність лейкоцитів впливають цитокіни. ІЛ-1 індукує запальну відповідь, сприяє продукції ІЛ-2, є синергістом ІЛ-6. У свою чергу, ІЛ-2 – один з найважливіших протизапальних білків, він активує проліферацію і диференціацію CD4+, В-ліфоцитів, активує макрофаги. ІЛ-6 є головним прозапальним цитокіном, а також основним цитокіном, що бере участь в апоп-

тозі. ІЛ-8 – головний медіатор хемотаксису, відіграє важливу роль при запаленні, продукується моноцитами, макрофагами, а також в надзвичайних умовах, зокрема ССЗВ, ендотеліоцитами і фібробластами.

ФНП- α – один з головних прозапальних цитокінів, синтезується активованими Т-лімфоцитами та макрофагами, збільшує адгезію нейтрофілів до судинної стінки, посилює міграцію в тканини, сприяє структурним і метаболічним змінам ендотеліоцитів, порушує проникність клітинних мембран, активує утворення інших цитокінів, викликає апоптоз та некроз клітин [11].

Таким чином, цитокіни беруть участь в ініціалізації запалення, його розвитку та можуть одночасно бути причиною альтерації і виникнення “вадового кола” за умов ССЗВ. Однак ефективність участі лейкоцитів у запальному процесі залежить не лише від впливу на них інших чинників, але й від активності внутрішньоклітинних ферментів.

Один з проявів гострофазової відповіді організму на пошкодження будь-якого ґенезу – збільшення функціональної активності лейкоцитів периферичної крові й перш за все нейтрофільних гранулоцитів, які реагують на будь-яку зміну гомеостазу шляхом виділення вмісту гранул, генерації метаболітів кисню та інших цитотоксичних компонентів, що пошкоджують тканини [22]. При цьому надмірна внутрішньосудинна стимуляція циркулюючих фагоцитів продуктами деградації і первинними медіаторами запалення може призводити до зниження їх захисного резерву і сприяти посиленню патологічного процесу. Про зміну метаболічної активності нейтрофілів судять за ступенем дегрануляції пероксидази. Маркером функціональної активності моноцитів-макрофагів є α -нафтилацетат-естераза, маркером активності лізосом фагоцитів – кисла фосфатаза. При запаленні різного походження спостерігають зниження активності пероксидази та підвищується активність лужної фосфатази, що, як правило, свідчить про пригнічення функціональних можливостей та енергетичного потенціалу нейтрофілів і веде до зниження захисних можливостей організму [9, 14, 18, 22, 23].

Одночасно, ряд дослідників вважає, що первинні зміни при запаленні відбуваються саме в лімфоцитах периферичної крові, функціональна активність яких значною мірою залежить від інтенсивності енергетичних процесів, що відбуваються в мітохондріях. Цитохімічним маркером даних органел є сукцинатдегідрогеназа та α -гліцерофосфатдегідрогеназа. В численних дослідженнях показані різнонаправлені зміни вказаних ферментів при запальних процесах різного ґенезу [23]. Однак на сьогодні можна стверджувати, що виснаження основних енергетичних систем нейтрофілів та лімфоцитів – це один з механізмів підтримання “вадового кола” при ССЗВ.

Окрім вищевикладеного, ряд досліджень виявив пригнічення рухливості нейтрофілів, виділених з периферичної крові людини, що мало місце при запальних захворюваннях різної етіології. Ймовірно, механізми порушення рухливості у всіх цих випадках різні, однак вони призводять до порушення імунної відповіді при ССЗВ [10].

Існують також обґрунтування оцінки ССЗВ на основі показників активації процесів переоксидного окис-

нення ліпідів, що ініціюється вільними радикалами [15].

На сьогодні достеменно встановлено зв'язок ССЗВ з інфекцією, і це зв'язок середньої інтенсивності (35 %). У пацієнтів з інфекцією та встановленим ССЗВ має місце високий ризик смертності впродовж 28 днів після госпіталізації [Pal Comstedt, Merete Storgaard, and Annmarie T Lassen, 2009]. Також у крові хворих з ССЗВ та верифікованою інфекцією (сепсис) виявлено значну кількість загиблих лейкоцитів, що достовірно корелює з тяжкістю органної недостатності. А збільшення загиблих лейкоцитів є незалежним фактором ризику несприятливого наслідку [21]. Та у всіх випадках розвитку ССЗВ встановлено роль судинної стінки [1–8, 13, 19].

Одночасно ще недостатньо вивчено роль лейкоцитів та розвиток ССЗВ при різноманітних неінфекційних межових та критичних станах, зокрема ішемії нижніх кінцівок як на рівні популяційних досліджень, так і глибоких досліджень патогенетичних механізмів та шляхів їх корекції, що може стати перспективою подальших наукових пошуків.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Giacobe D. T. Vascular disease and inflammation / D. T. Giacobe, M. J. Murray // *Anesthesiol Clin North America*. – 2007. – Vol. 22 (2).
- Kullo I. J., Markers of inflammation are inversely associated with VO2 max in asymptomatic men / I. J. Kullo, M. Khaieghi, D. D. Hensrud // *J. Appl. Physiol.* – 2007. – Vol. 102 (4).
- Michael A Mendall Inflammatory responses and coronary heart disease / A. Michael // *BMJ*. – 1998. – Vol. 316. – P. 953.
- Risk factors related to inflammation and endothelial dysfunction in the DCCT/EDIC cohort and their relationship with nephropathy and macrovascular complications / M. F. Lopes-Virella, R. E. Carter, G. E. Gilbert [et al.] // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31 (10).
- Timothy W. Evans Clinical Review ABC of intensive care: Organ Dysfunction / Timothy W. Evans, Mark Smithies // *BMJ*. – 1999. – Vol. 318. – P. 1606
- Wolfgang Koenig Heart disease and inflammatory response. Although it's an integral part of atherosclerotic process we still don't know why // 2009. – *BMJ*. – P. 321. – P. 187.
- Аспекты технологии экстракорпоральных методов детоксикации. Высокообъемная гемофильтрация / Patrick Honore, Ольвье Жоанн-Буайо, Виллем Бойер и др. // *Анестезиология и реаниматология*. – 2008. – № 6. – С. 4–9.
- Боярчук Е. Д. Лейкоцитарный компонент при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови / Е. Д. Боярчук, Н. В. Лунина // *Лікарська справа*. – 2007. – № 2. – С. 110–114.
- Боярчук О. Р. Ферментный статус лейкоцитов периферичної крові у дітей з хронічним гастродуоденітом та його корекція / О. Р. Боярчук // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 1997. – № 3. – С. 34–36.
- Галкин А. А. Методы исследования подвижности нейтрофилов (обзор литературы) / А. А. Галкин, Е. Н. Тимин, А. А. Карелин // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2007. – № 1. – С. 22–33.
- Значение динамического исследования цитокинов в сыворотке крови и лейкоцитах больных острым лейкозом / А. Б. Макешова, А. А. Левина, Ю. И. Мамутова [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2009. – № 12. – С. 19–24.
- Иванов К. П. Изменения микроциркуляции при лейкоцитозе / К. П. Иванов, Я. И. Левковия, С. В. Московская // *Физиол. журнал*. – 1992. – № 6. – С. 86–89.
- Імунопатологічні реакції та імуногенетичні чинники при ішемічній хворобі серця / М. І. Лутай, Т. І. Гавриленко, Ж. М. Мінченко [и др.] // *Журн. АМН України*. – 2010. – № 2, Т.16. – С. 245–261.
- Клименко Н. А. Механизмы моделирующего влияния тучных клеток на лейкоцитарную реакцию при воспалении / Н. А. Клименко, Г. Ю. Пышнов // *Бюллетень экспериментальной медицины*. – 1993. – № 1. – С. 27–27.
- Ляпина Е. П. Клинико-лабораторные показатели системного воспаления и эндотоксикоза в оценке активности воспалительного процесса / Е. П. Ляпина, А. А. Шульдьяков, Л. А. Соболева // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2011. – № 11. – С. 20–22.
- Кременева Л. В. лейкоцитоз как показатель риска ИБС при её обострении (обзор) / Л. В. Кременева // *Терапевтический архив*. – 2007. – № 11. – С. 30–35.
- Некоторые данные о показателях нормы лейкоцитарного индекса интоксикации / В. К. Островский, Р. Р. Алимов, А. В. Машенко [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2007. – № 1. – С. 45–46.
- Радловська З. Т. Біохімічні зміни в крові та лейкоцитах периферійної крові у пацієнтів з гострим запаленням / З. Т. Радловська // *Укр. мед. часопис*. – 2007. – № 2/16. – С. 133–136.
- Сенсибілізація лімфоцитів до тканин судинної стінки як прояв аутоімунного типу відповіді імунної системи у пацієнтів із хронічними формами ішемічної хвороби серця / О. В. Волошина, О. М. Ломаковський, М. І. Лутай, Т. І. Гавриленко // *Укр. ревматологічний журнал*. – 2008. – № 3 (33). – С. 38–41.
- Сипливый В. А. Использование лейкоцитарных индексов для прогнозирования исхода перитонита / В. А. Сипливый, Е. В. Конь, Д. В. Євтушенко // *Клінічна хірургія*. – 2009. – № 9. – С. 21–26.
- Уровень погибших лейкоцитов крови при сепсисе и значение их элиминации методами экстракорпоральной гемокоррекции / И. В. Александрова, С. И. Рей, В. Б. Хватов [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. – 2008. – № 6. – С. 57–60.
- Ханина Н. Я. Функционально-метаболическая активность лейкоцитов периферической крови в процессе формирования экспериментального некроза миокарда / Н. Я. Ханина, К. В. Бабаян // *Кардиология*. – 2007. – № 3, Т. 40. – С. 51.
- Чернышов В. Н. Дифференциальная диагностика специфических и неспецифических заболеваний лёгких по показателям ферментативных систем лейкоцитов / В. Н. Чернышов // *Проблемы туберкулеза и болезней лёгких*. – 2007. – № 2. – С. 29–30.

Отримано 16.08.12