

УДК 616.12-008.331.1-02:617.51:579.63

В.М. Кондратюк

ПОРУШЕННЯ РЕАКТИВНОЇ ВІДПОВІДІ НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ТА ЗАГАЛЬНОЇ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ У ПОСТТРАВМАТИЧНИХ МІННО-ВИБУХОВОЮ ТРАВМОЮ НА ПЕРШОМУ ТИЖНІ ПІСЛЯ ПОРАНЕННЯ, ЯК ПЕРЕДУМОВА РОЗВИТКУ ІНФЕКЦІЇ РАН

Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону, м. Вінниця

Резюме. Виділення біологічно активних речовин нейтрофільними гранулоцитами сприяє появі у рані імунних та бластних клітин, які необхідні для загоєння. Мінно-вибухові травми (МВТ) найчастіше інфікуються, тривало загоюються, інфекційні ускладнення тяжко подолати. Це дослідження проведено з метою – встановити характер реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів та імунологічну реактивність організму в поранених із МВТ на першому тижні після отримання поранення. Здійснено ретроспективний аналіз результатів клініко-лабораторних обстежень 43 поранених протягом першого тижня від моменту травми. Протягом цього періоду тижня після отримання МВТ захист макроорганізму відбувається за

рахунок напруженої роботи систем неспецифічного імунітету. Рівень реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів збільшується у 8,51 раза, індекс зсуву нейтрофільних гранулоцитів – у 5,33 раза, індекс зсуву лейкоцитів – на 28,16 %, нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення – на 31,88 %. Зниження показника лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу на третину та індексу співвідношення лейкоцитів та ШОЕ у 2,17 раза. Зростання лейкоцитарного індексу у 6,11 раза вказує на інфекційну природу цих змін.

Ключові слова: мінно-вибухова травма, реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів, імунологічна реактивність організму.

Вступ. Невід’ємною характеристикою бойового поранення є невідворотна мікробна контамінація м’яких тканин у момент поранення. Мінно-вибухова травма (МВТ) є окремо виділеним видом пошкодження, оскільки характеризується наявністю великих руйнувань тканин і розвитком загального контузійно-комоційного синдрому. Такі рани найчастіше інфікуються, тривало загоюються, інфекційні ускладнення, що їх супроводжують, тяжко подолати. Нейтрофільні гранулоцити (НГ) першими підходять до вогнища ураження та інтервенції збудників запалення. Виділення біологічно активних речовин НГ сприяє появі у рані імунокомпетентних та бластних клітин, що необхідні для загоєння [4]. При вираженій мікробній контамінації НГ змушені здійснювати надлишкову продукцію вільних радикалів, що веде до загибелі самих клітин-продуцентів. За рахунок інтенсивної продукції біологічно-активних речовин і фагоцитозу НГ забезпечують неспецифічний протимікробний захист, часто ціною власного існування.

Вагомість НГ у протимікробному захисті та розвитку послідовних міжклітинних взаємодій важливих для закриття рани стали підставою для вивчення реактивної відповіді НГ периферичної крові у поранених із МВТ.

Мета дослідження. Встановити реактивну відповідь НГ периферичної крові та імунологічну реактивність організму в поранених із МВТ на першому тижні після отримання поранення.

Матеріал і методи. Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб осіб чоловічої статі, що отримали мінно-вибухові поранення протягом 2014-2015 років. Середній вік

поранених $28,6 \pm 12,8$ року. Цим умовам відповідало 43 історії хвороби. Для порівняння була створена контрольна група осіб чоловічої статі віком 20-30 років, які проходили обстеження перед плановими оперативними втручаннями та не мали супутньої патології. Для обробки брали до уваги результати клініко-лабораторних обстежень поранених протягом першого тижня від моменту травми та результати обстежень контрольної групи перед оперативним втручанням. На основі результатів загального аналізу крові вираховували значення показників, що характеризують рівень реактивної відповіді НГ периферичної крові та загальну імунологічну реактивність поранених із МВТ на першому тижні після отримання поранення [1-3]. Статистична обробка отриманих результатів проведена з використанням таблиць Excel Microsoft Office. Порівняння проводилось за критерієм Стьюдента, значення $p < 0,05$ вважались статистично значимим.

Результати дослідження та їх обговорення. Патогенез травми значною мірою зумовлений реакціями природженого та адаптивного імунітету. Сценарій формування неспецифічного протимікробного та імунного специфічного захисту в багатьох випадках зумовлений ступенем порушень абсолютної та відносної кількості імунокомпетентних клітин, їх реактивності, функціональної здатності.

З результатів загального аналізу крові отримані дані про експресію різних класів імунокомпетентних клітин у поранених із МВТ. Ці дані (табл. 1) є відправною точкою для визначення показників реактивної відповіді НГ і

Таблиця 1

Значення абсолютної та відносної кількості основних популяцій імунокомпетентних клітин периферичної крові

Популяція імунокомпетентних клітин	Поранені з МВТ (n=43), M±m	Практично здорові чоловіки (n=30), M±m	Ступінь імунних порушень
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	8,5±2,5	4,65±0,92	+III
Гранулоцити, %	72,4±1,07*	67,27±1,86	+I
Гранулоцити, 10 ⁹ /л	6,15±0,47**	3,13±0,27	+III
Нейтрофільні гранулоцити (НГ), %	70,4±1,05*	65,64±1,72	+I
Нейтрофільні гранулоцити (НГ), %	5,98±0,41 **	3,05±0,21	+III
Сегментоядерні НГ, %	61,4±1,05	63,72±1,54	-I
Сегментоядерні НГ, 10 ⁹ /л	5,22±0,4 *	2,95±0,23	+III
Паличкоядерні НГ, %	9,0±0,73 **	2,12±0,17	+III
Паличкоядерні НГ, 10 ⁹ /л	0,77±0,07 **	0,1±0,01	+III
Метаміелоцити, %	1% (один випадок)	-	-
Міелоцити, %	2% (один випадок)	-	-
Еозинофільні гранулоцити, %	2,00±0,19	1,73±0,31	+I
Агранулоцити, %	27,40±0,52 **	32,75±0,43	-I
Агранулоцити, 10 ⁹ /л	2,33±0,23 *	1,52±0,11	+II
Лімфоцити, %	23,30±0,94 **	28,63±0,39	-I
Лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,98±0,2 *	1,33±0,12	+II
Моноцити, %	4,1±0,18	4,12±0,03	-I
Моноцити, 10 ⁹ /л	0,35±0,04 *	0,19±0,03	+III
Еритроцити, 10 ¹² /л	3,69±0,8	4,33±0,72	-I
Гемоглобін, г/л	115,0±27,7	123,5±3,89	-I
ШОЕ, мм/год	29,0±1,95 *	7,45±0,67	-
Тромбоцити, 10 ⁶ /л	235,22±2,41	221,73±5,19	+I

Примітка. * - різниця достовірна між групами, p<0,05; ** - різниця достовірна між групами, p<0,01

Таблиця 2

Розподіл поранених із мінно-вибуховою травмою на першому тижні за типом змін швидкості осідання еритроцитів

Тип ШОЕ	Поранені з МВТ n, (%)	Практично здорові чоловіки n, (%)
Сповільнений	-	5 (16,67)
Нормальний	12 (27,91) *	19 (63,33)
Прискорений	11 (25,58)	5 (16,67)
Швидкий	7 (16,28)	1 (3,33)
Лавиноподібний	13 (30,23)	-

Примітка. * - різниця достовірна між групами, p<0,05

загальної імунологічної реактивності організму поранених.

У поранених із МВТ спостерігається суттєвий різноспрямований дисбаланс абсолютної та відносної кількості популяцій імунокомпетентних клітин. На 96,48 % та 7,68 % зростає абсолютна і відносна кількість гранулоцитів відповідно. Це відбувається за рахунок НГ, паличкоядерних НГ, а в кількох хворих навіть за рахунок метаміелоцитів та

міелоцитів. За зниженням відносної кількості агранулоцитів зростає їх абсолютна кількість на 53,27 %, лімфоцитів – на 48,87 %, моноцитів – на 84,21 %. Зміни абсолютної та відносної кількості основних популяцій імунокомпетентних клітин периферичної крові носять I, II та III ступені імунних порушень. У межах I – III ступеня імунних порушень, перший ступінь виявлено в 10 (50 %) показників, другий – у 2 (10 %), третій – у 8 (40 %). Це стосується абсолютної кількості

Таблиця 3

Рівень реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові у поранених із мінно-вибуховою травмою

Імуногематологічні показники, у.о.	Поранені з МВТ (n=43), M±m	Практично здорові чоловіки (n=30), M±m	Ступінь імунних порушень
Індекс зсуву нейтрофільних гранулоцитів	0,16±0,04 *	0,03±0,01	+III
Індекс зсуву лейкоцитів	2,64±0,18 *	2,06±0,17	+I
Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення	3,02±0,17 *	2,29±0,18	+I
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс	3,22±0,12 **	4,26±0,14	-I
Індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів	17,17±0,77	15,93±0,83	+I
Індекс співвідношення лейкоцитів та ШОЕ	0,29±0,03 **	0,63±0,06	-II
Лейкоцитарний індекс	9,23±0,17 ***	1,51±0,11	+III
Лімфоцитарний індекс	0,33±0,03 *	0,44±0,04	-I
Індекс реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів	20,17±0,83 ***	2,37±0,17	+III
Індекс неспецифічної реактивності організму	37,95±0,94 **	45,14±1,09	-I
Індекс імунологічної реактивності організму	6,17±0,61	7,37±0,63	-I

Примітка. * - різниця достовірна між групами, $p < 0,05$; ** - різниця достовірна між групами, $p < 0,01$; *** - різниця достовірна між групами, $p < 0,001$

Таблиця 4

Загальна імунна реактивність поранених із мінно-вибуховою травмою протягом першого тижня

Імуногематологічні показники, у.о.	Поранені з МВТ (n=43), M±m	Практично здорові чоловіки (n=30), M±m	Ступінь імунних порушень
Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення	3,02±0,17 *	2,29±0,18	+I
Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів	5,68±0,47	6,95±0,47	-I
Індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів	11,65±0,69	16,55±0,91	-I
Індекс співвідношення еозинофілів і лімфоцитів	0,086±0,01 *	0,06±0,01	+II
Індекс алергізації	0,72±0,07	0,8±0,07	-I
Індекс співвідношення агранулоцитів та ШОЕ	0,94±0,09	4,41±0,42	+III
Показник інтоксикації	0,493±0,05 ***	0,052±0,004	+III

Примітка. * - різниця достовірна між групами, $p < 0,05$; *** - різниця достовірна між групами, $p < 0,001$

лейкоцитів, яка зросла на 82,8 %, за рахунок підвищення абсолютної кількості нейтрофільних гранулоцитів, сегментоядерних НГ, паличко-ядерних НГ, моноцитів.

Наявність та ступінь тяжкості запального процесу в поранених із МВТ засвідчує зростання ШОЕ у 3,9 раза ($p < 0,05$). Глибокі зміни ШОЕ зумовлені інтенсивним формуванням еритроцитарних агрегатів, що пов'язано зі збільшенням кількості грубодисперсних білків та зміною заряду мембрани еритроцитів [1].

Поранені з МВТ розподілились на чотири типи залежно від показника ШОЕ (табл. 2).

У більшості поранених 31 (72,09 %) показник ШОЕ має прискорений або швидкий тип, а у третини – лавиноподібний, що не характерно для здорових осіб відповідного віку.

Відповідь неспецифічної системи протиінфекційного захисту на перших етапах запального процесу недиференційована стосовно конкретного збудника. Провідна роль тут належить НГ. Отже, за показниками реактивності НГ можна оцінити ефективність неспецифічної

протиінфекційної відповіді та передбачати розвиток інфекційних ускладнень. Дані про характер реактивної відповіді НГ периферичної крові в поранених із МВТ наведені в таблиці 3.

За одержаними і наведеними у таблиці 3 даними, рівень реактивної відповіді НГ периферичної крові поранених із МВТ зростає у 8,51 раза, поряд з цим зростає у 5,33 раза індекс зсуву НГ, що відображає тяжкість стану поранених. Підвищення індексу зсуву лейкоцитів на 28,16 % та зниження на 19,45 % імунологічної реактивності організму свідчить про активний запальний процес, в якому беруть участь імунокомпетентні клітини неспецифічного захисту, що підтверджується зростанням нейтрофільно-лімфоцитарного коефіцієнта на 31,88 %. Зниження показника лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу на третину та індексу співвідношення лейкоцитів та ШОЕ у 2,17 раза, лейкоцитарного індексу – у 6,11 раза вказує на інфекційну природу інтоксикації. Підвищення індексу співвідношення нейтрофілів і моноцитів на 7,78 % визначає перевагу активності мікрофагальної системи над макрофагальною в перший тиждень від поранення. Зниження індексу неспецифічної реактивності організму на 18,95 % показує, що за високим рівнем відповіді НГ гуморальні фактори неспецифічного захисту лімітовані. Зниження лімфоцитарного індексу на третину підтверджує перевагу клітинної ланки імунітету над гуморальною.

Результати загальної імунної реактивності поранених із МВТ протягом першого тижня наведені в таблиці 4.

На першому тижні після МВТ імунологічна відповідь тільки починає формуватись. Вона обмежена інтоксикацією організму, ядерний індекс ендотоксикозу зростає в 5,33 раза. Зниження індексу неспецифічної реактивності організму поранених із МВТ зумовлено підвищенням реактивної відповіді НГ, особливо їх сегментоядерного пулу. При великому мікробному навантаженні відбувається загибель сегментоядерних НГ та зниження їх відносної кількості на 3,29 %. Постійне зниження кількості сегментоядерних нейтрофілів призводить до виснаження факторів неспецифічного проти-мікробного захисту.

Зниження на 22,38 % індексу співвідношення лімфоцитів та моноцитів вказує про переважання афекторної ланки імунологічного процесу. Падіння індексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів на 42,06 % відображає формування імунної відповіді переважно уповільненого типу, а не реакцій гіперчутливості. Це знаходить підтвердження в підвищенні індексу співвідношення еозинофілів та лімфоцитів, а також пониженні на 11,11 % індексу алергізації.

В останні роки визначення співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів отримало популярність як показник, що визначає прогноз

захворювання або травми [7]. Це показник, який легко виміряти, він доступний та відображає силу стресу чи/або системного запалення у критичних хворих, що перенесли шок, політравму, великі хірургічні втручання або сепсис. Чітко встановлено, що зростання кількості нейтрофілів на тлі зниження пулу лімфоцитів є ознаками інфекції, сепсису [6]. У наших поранених МВТ на першому тижні характеризується різким підвищенням рівня реактивної відповіді НГ, які створюють захисний бар'єр проти мікроорганізмів, що призводить у тяжких випадках до виснаження цієї популяції клітин і зростанням у 2,88 раза паличкоядерних НГ, а в деяких поранених і більш юних форм НГ. Короткий термін життя НГ (15 годин), відсутність системи регенерації, значна загибель цих клітин при фагоцитозі мікроорганізмів є факторами, що обмежують тривалість неспецифічного імунного захисту. Наслідками виснаження нейтрофілів стає обмеження розпізнавання бактерій імунними клітинами хазяїна, невдачі в обмеженні інфекції, а недостатня кількість хемоатрактантів проявляється ослабленим рекрутментом подальших імунокомпетентних клітин і відповідно недостатнім формуванням специфічного імунітету [5]. У випадках, коли формування ефективного специфічного захисту відбувається після повного виснаження НГ, розвивається інфікування поранень та навіть генералізація інфекційного процесу. Віддаленими наслідками недостатньої кількості та функціональної зрілості нейтрофілів у перші дні від поранення стає сповільнення ранозагоєння аж до хронізації рани.

Висновки

1. Протягом першого тижня після отримання мінно-вибухової травми захист макроорганізму відбувається за рахунок напруженої роботи системи неспецифічного імунітету. Рівень реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів збільшується у 8,51 раза, індекс зсуву нейтрофільних гранулоцитів – у 5,33 раза, індекс зсуву лейкоцитів на – 28,16%, нейтрофільно-лімфоцитарного коефіцієнта – на 31,88 %.

2. На тлі високого рівня інтоксикації (збільшення показника інтоксикації у 9,48 раза, ядерного індексу ступеня ендотоксикозу – у 5,33 раза) рівень імунологічної реактивності має тенденцію до зниження на 19,45 % ($p < 0,05$), що знаходить підтвердження в пониженні лімфоцитарного індексу на 33,33 %, індексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів – на 42,06 %.

3. Зниження показника лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу на третину та індексу співвідношення лейкоцитів та ШОЕ у 2,17 раза, зростання лейкоцитарного індексу в 6,11 раза вказує на інфекційну природу цих змін, а не як результат автоінтоксикації.

Перспективи подальших досліджень. Наведені результати імунологічних досліджень неспецифічного протимікробного захисту орга-

нізму в поранених із мінно-вибуховою травмою протягом першого тижня є підставою визначення цих змін у більш пізні терміни від моменту поранення, їх впливу на розвиток інфекційних ускладнень.

Література

1. Гайдуків С. Клінічне значення швидкості осідання еритроцитів / С. Гайдуків, С. Видиборець // Ліки України. – 2005. – № 7-8 (96-97). – С. 11-13.
2. Клітинна реактивність, рівень адаптаційного напруження, реактивна відповідь нейтрофілів периферійної крові та імунологічна реактивність організму хворих на негоспітальну пневмонію / Н.А. Каспрук, Л.І. Сидорчук, А.Ю. Михалко [та ін.] // Заг. патол. та патол. фізіол. – 2012. – Т. 7, № 4 (додаток Б). – С. 129-137.
3. Рівень адаптаційного напруження організму, клітинної реактивності, реактивної відповіді нейтрофілів та імунної реактивності у пацієнтів із синдромом підвищеної втоми / Л.І. Сидорчук, О.І. Сидорчук, А.Р. Сидорчук [та ін.] // Заг. патол. та патол. фізіол. – 2012. – Т. 7, № 4 (додаток Б). – С. 102-109.
4. Brubaker A.L. Neutrophils and natural killer T cells as negative regulators of wound healing / A.L. Brubaker, D.F. Schneider, E.J. Kovacs // *Expert. Rev. Dermatol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 5-8.
5. Reduced neutrophil chemotaxis and infiltration contributes to delayed resolution of cutaneous wound infection with advanced age / A.L. Brubaker, J.L. Rendon, L. Ramirez [et al.] // *Immunol.* – 2013. – Vol. 190, № 4. – P. 1746-1757.
6. The prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio on mortality in critically ill trauma patients / E. Dilektas, K. Inaba, T. Haltmeier [et al]. Mode of access: at: WWW.URL: http://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/publishahead/The_prognostic_value_of_neutrophil_to_lymphocyte.99646.aspx. – Last access: 2016. – Title from the screen.
7. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill / R. Zahorec // *Bratisl. Lek. Listy.* – 2001. – Vol. 102, № 1. – P. 5-14.

НАРУШЕНИЯ РЕАКТИВНОГО ОТВЕТА НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ОБЩЕЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА У ПОСТРАДАВШИХ С МИННО-ВЗРЫВНОЙ ТРАВМОЙ НА ПЕРВОЙ НЕДЕЛЕ ПОСЛЕ РАНЕНИЯ, КАК ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ

В.Н. Кондратиук

Резюме. Выделение биологически активных веществ нейтрофилов способствует появлению в ране иммунных и бластных клеток, необходимых для заживления. Минно-взрывные травмы часто инфицируются, инфекционные осложнения трудно преодолеть. С целью установить характер реактивного ответа нейтрофилов и иммунологическую реактивность организма у раненых с МВТ на первой неделе после получения ранения проведено это исследование. Проведен ретроспективный анализ результатов клинико-лабораторных обследований 43 раненых в течение первой недели с момента травмы. В течение первой недели после получения МВТ защита макроорганизма происходит за счет напряженной работы систем неспецифического иммунитета. Уровень реактивного ответа нейтрофилов увеличивается в 8,51 раза, индекс сдвига нейтрофилов – в 5,33 раза, индекс сдвига лейкоцитов на 28,16 %, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение на 31,88 %. Снижение показателя лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса на треть и индекса соотношения лейкоцитов и СОЭ в 2,17 раза, рост лейкоцитарного индекса в 6,11 раза указывает на инфекционную природу этих изменений.

Ключевые слова: минно-взрывная травма, реактивный ответ нейтрофилов, иммунологическая реактивность организма.

FAILURE OF REACTIVE RESPONSE OF NEUTROPHILES OF PERIPHERAL BLOOD AND GENERAL IMMUNOLOGICAL REACTIVITY IN PATIENTS WITH BLAST INJURIES DURING THE FIRST WEEK AFTER INJURY AS A PRECONDITION OF WOUND INFECTION

V.M. Kondratiuk

Abstract. Biological substances produced by neutrophils promote the emergence of immune and wound blast cells needed for healing. Blast injuries get most frequently infected, infectious complications is difficult to overcome. In order to establish the nature of the reactive response of neutrophils and immunologic reactivity in wounded with blast injuries in the first week after getting injured this study was conducted. A retrospective analysis of clinical and laboratory examinations of 43 wounded was done. During the first week after receiving blast injury hard work of non-specific immunity was observed. The level of reactive response of neutrophils increased by 8,51 times, the index of neutrophils shift – by 5,33 times the index of offset leukocytes by 28,16 %, neutrophil-lymphocyte ratio of 31,88 %. Decline in lymphocyte granulocyte index by a third and the index of leukocytes and ESR ratio – 2,17, increasing in leukocyte index by 6,11 times indicating the infectious nature of these changes.

Key words: Blast injury, neutrophils reactive response, immune reactivity.

Military medical clinical center of the Central region (Vinnytsia)

Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 4 (80). – P. 94-98

Надійшла до редакції 30.08.2016 року