**Министерство Здравоохранения Российской Федерации**

**ГБОУ ВПО Иркутский Государственный Медицинский Университет**

**Кафедра клинической лабораторной диагностики**

Реферат

На тему:

**Иммунопатологические аспекты травматической болезни**

Выполнила: интерн кафедры клинической лабораторной диагностики

Е.А. Федореева

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

Список сокращений

Введение

1. ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ

. ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ

Заключение

Список литературы

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

SIRS - системный воспалительный ответ (systemic inflammatory response syndrome)

TNFα - фактор некроза опухолей - альфа

ИДС - иммунодефицитное состояние

ИЛ - интерлейкин

ИФ - интерферон

КА - катехоламины

КС - кортикостероиды

КСФ - колониестимулирующий фактор

ЛИФ - фактор, ингибирующий миграцию лейкоцитов

МИФ - макрофаг - ингибирующий фактор

МФ - макрофаг

НФ - нейтрофил

ПГ - простагландин

СВО - системный воспалительный ответ

СФК - система фагоцитирующих клеток

ТФР - тканевой фактор роста

ЦК - цитокин

**ВВЕДЕНИЕ**

Термин «травматическая <http://hl.mailru.su/mcached?c=14-1%3A97-1&qurl=http%3A//ilive.com.ua/health/travmaticheskaya-bolezn-prichiny-simptomy-diagnostika-lechenie\_21179i1893.html&q=%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F%20%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8C%20&r=9173585&fr=webhsm> болезнь <http://hl.mailru.su/mcached?c=14-1%3A97-1&qurl=http%3A//ilive.com.ua/health/travmaticheskaya-bolezn-prichiny-simptomy-diagnostika-lechenie\_21179i1893.html&q=%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F%20%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8C%20&r=9173585&fr=webhsm>» появился в 50-е годы XX века. Согласно определению Г.П. Котельникова и И.Г. Трухановой (2003г.) - это совокупность общих и местных изменений, патологических и компенсаторно-приспособительных реакций, возникающих в организме в период от момента механической травмы до ее исхода.

Во всех странах мира сохраняется тенденция к ежегодному росту травматизма. Сегодня это приоритетная медицинская и социальная проблема. Травмы получают свыше 12,5 млн. человек в год, из них погибают свыше 340 тыс., ещё 75 тыс. становятся инвалидами. В России показатель потерянных лет потенциальной жизни от травм составляет 4200 лет, что на 39% больше, чем от болезней <http://hl.mailru.su/mcached?c=14-1%3A97-1&qurl=http%3A//ilive.com.ua/health/travmaticheskaya-bolezn-prichiny-simptomy-diagnostika-lechenie\_21179i1893.html&q=%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F%20%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8C%20&r=9173585&fr=webhsm> системы кровообращения, так как большинство пациентов относятся к молодому, наиболее трудоспособному возрасту. Эти данные ставят перед травматологами конкретные задачи и в реализации приоритетного Российского национального проекта в сфере здравоохранения.

В основе патогенеза травматической болезни лежат сложные механизмы адаптации и дезадаптации, затрагивающие все уровни регуляции. Одним из ведущих компонентов этих процессов являются нарушения в иммунной системе. Динамика иммунологических показателей после травмы коррелирует с состоянием резистентности при общем адаптационном синдроме и укладывается в стадийность развития травматической болезни.

**I. ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ**

болезнь травматический иммунопатологический

Изучение течения тяжелой травматической болезни позволило установить, что иммунная система обладает высокой чувствительностью к различным экстремальным факторам физической природы, к которым, в том числе, относятся механические повреждения [6]. Поэтому закономерное следствие травмы - изменения активности функций иммунной системы, которые становятся предрасполагающими факторами развития различных осложнений инфекционного генеза. Реакция иммунной системы на травму начинается уже в первые минуты после нее; выраженность иммунологических нарушений и их продолжительность зависят от силы и длительности воздействия, а также от масштаба повреждения тканей.

Иммунологические изменения при тяжелых травматических повреждениях вызывают индуцированную форму вторичного иммунодефицитного состояния, сопровождающегося преимущественным угнетением функций клеточного звена иммунитета и факторов неспецифической защиты, характеризующихся изменениями количества и активности иммунокомпетентных клеток, а также дисбалансом в цитокиновой сети регуляции защитных функций [8]. Уже в первые часы реакция на травму проявляется не только выходом клеточных элементов крови из депо, но и активацией коммитированных клеток-предшественников грануломоноцитопоэза. Существенную роль в стимуляции миелопоэза играют провоспалительные цитокины, и в первую очередь интерлейкин 1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухолей α (ФНОα), которые индуцируют продукцию фибробластами и эндотелиоцитами колониестимулирующих факторов (КСФ). Это объясняет наличие нескольких волн повышения числа лейкоцитов в периферической крови соответственно стадиям течения травматической болезни. Первая волна лейкоцитоза формируется за счет маргинального пула лейкоцитов, а последующие представляют собой субпопуляции, дифференцировавшиеся в процессе ускоренного созревания клеток-предшественников [4].

Оценка функционального состояния нейтрофильного компонента иммунной системы при травме позволила выявить ряд существенных изменений, имеющих фазный характер. В первые часы после травмы наблюдаются срочные изменения в системе фагоцитирующих клеток, сопровождающиеся, как уже было отмечено, выбросом из депо большого количества нейтрофилов, поглотительная и метаболическая активность которых достигает своего максимума. Эти клетки устремляются к очагу повреждения и в большинстве своем, быстро истощив метаболический ресурс, погибают. Одновременно усиливается бактерицидная активность сыворотки за счет секреции лизосомальных белков и цитокинов. В последующем функциональная активность фагоцитов снижается. Как правило, отчетливая депрессия биохимических маркеров фагоцитоза развивается к 3-м суткам, а своего максимума достигает к концу первой недели травматической болезни. Это обстоятельство в определенной степени объясняет причину развития гнойных осложнений в течение первой недели после травмы. В последующем метаболическая функция фагоцитов постепенно восстанавливается, хотя процессы восстановления в решающей степени зависят от тяжести состояния больного и вирулентных свойств возбудителя.

Фагоцитоз, безусловно играет важнейшую роль в локализации очага повреждения, элиминации разрушенных тканей и уничтожении контаминантной флоры. В этой связи особенно важны темпы восстановления функциональной полноценности фагоцитирующих клеток. Разумеется, что полной декомпенсации системы фагоцитирующих клеток (СФК) практически не происходит, вследствие многократного дублирования каждого звена, составляющего систему в целом. Поэтому данные изменения логично трактовать как реакцию адаптации, направленную на оптимизацию репаративных процессов в зоне повреждения. Одновременно СФК выполняет важную роль в очищении раны от тканевого детрита, предотвращая, или существенно снижая уровень эндогенной интоксикации.

В условиях эндо- и экзотоксикоза тканевые макрофаги и другие компоненты моноцитарно-макрофагальной системы, активированные продуктами распада тканей и микробными антигенами, начинают продуцировать ряд цитокинов. Этот триггерный механизм в большинстве случаев носит универсальный характер.

В зависимости от направленности действия все медиаторы можно отнести к двум основным группам - провоспалительные (инициирующие реакцию воспаления) и противовоспалительные (блокирующие воспалительные процессы). Без антигенной стимуляции цитокиновая сеть функционирует на минимальном уровне, при этом клетки иммунной системы практически не выделяют цитокины и не реагируют на них. Кроме того, нормально функционирующие механизмы иммунной системы препятствуют бесконтрольному выделению цитокинов и других воспалительных медиаторов, обеспечивая адекватную реакцию организма на воспаление. Значительное число травматических повреждений не «подчиняется» описанной закономерности; создаются условия для непрерывного (многократного) поступления в ткани организма (брюшную полость, системный кровоток, биологические среды) антигенных структур (микроорганизмов, их экзо- и эндотоксинов). Это приводит у существенным альтеративным изменениям органов и систем человека с развитием полиорганной и полисистемной патологии и синдрома взаимного отягощения.

Цитокиновый ответ в динамике наблюдения больных с травматической болезнью носит системный характер. Запуск «цитокинового каскада», по - видимому, обусловлен поступлением в кровоток из поврежденных тканей лизосомальных ферментов, активных метаболитов кислорода, тканевых антигенов и активацией клеток, синтезирующих цитокины. Крупномолекулярные компоненты поврежденных тканей, поглощаясь нейтрофилами и макрофагами, активируют их, стимулируя образование провоспалительных цитокинов.

Нейтрофилы секретируют широкий спектр биологически активных веществ, часть которых обладает выраженной иммунотропной активностью. Учитывая это можно предположить, что изменение секреторной функции нейтрофилов при травме оказывает определенное влияние на состояние иммунной системы и, следовательно, на течение самого травматического процесса.

Развитие раннего посттравматического иммунодефицита может быть связано с угнетением секреторной функции нейтрофилов.

У пострадавших от тяжелой травмы происходит немедленная активация моноцитов и макрофагов, которая в течение короткого времени сменяется нечувствительностью этих клеток к активационным воздействиям с последующим восстановлением их функциональной активности, что происходит в течение 3 -5 суток. Если проанализировать цитокиновый статус пострадавших, то оказывается, что уже через 1 час после травмы в их системной циркуляции возрастают уровни фактора некроза опухолей - альфа, растворимых рецепторов первого типа к TNFα (sTNFR1), а также интерлейкина - 1. Через 12 часов после травмы отмечено повышение уровня в системной циркуляции ИЛ - 6, ИЛ - 8, ИЛ - 10, ПГЕ2. В таблице 1 показаны некоторые мишени воздействия ИЛ-1 и TNFα и развивающиеся при этом биологические эффекты.

Табл.1 **Основные мишени и эффекты ИЛ-1 и TNFα**

|  |  |
| --- | --- |
| **Мишень воздействия** | **Эффект** |
| Сосудистый эндотелий | Повышение проницаемости и расширение сосудов Усиление экспрессии молекул межклеточной адгезии Повышение прокоагулянтного потенциала Индукция хемотаксиса Нф и Мц |
| Фагоцитирующие клетки | Повышение активности мигрировавших клеток: адгезивности; синтеза кислородных радикалов, оксида азота (TNF); синтеза цитокинов Мф; образования арахидонатов; индукция дегрануляции Нф |
| ЦНС | Пирогенный эффект; усиление выработки тропных гормонов (АКТГ) и рилизинг-факторов Сонливость, анорексия, поведенческие реакции |
| Печень | Индукция белков острой фазы воспаления |
| Гемопоэтические клетки | Изменение гранулопоэза: интенсификация, ускорение; усиление мобилизации Нф из костного мозга; развитие нейтрофильного лейкоцитоза с омоложением клеточного состава (ИЛ1); подавление эритропоэза |

Исходя из современных представлений, цитокины играют ведущую роль в развитии сепсис-синдрома. Воздействие агрессивных повреждающих факторов, таковой является тяжелая травма и имеющееся при этом массивное хирургическое вмешательство вызывают системную реакцию. Тяжелая реакция организма, сопровождающаяся поступлением в циркуляцию большого количества провоспалительных цитокинов, определяется как синдром системного воспалительного ответа - SIRS (systemic inflammatory response syndrome).

Табл.2 **Роль провоспалительных цитокинов в развитии системной воспалительной реакции на уровне организма**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Мишени действия цитокинов | Основные проявления биологического действия цитокинов | Цитокины | Биологический смысл |
| Центральная нервная система | Изменение поведения, индукция длинноволнового сна, анорексия | TNFα, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 | Снижение затрат энергии для наиболее полного обеспечения протекания защитных реакций |
| Гипоталамус - гипофиз | Лихорадка, изменение синтеза гормонов и рилизинг-факторов | TNF, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 | Повышение температуры для подавления размножения бактерий и активации пролиферации лимфоцитов |
| Эндокринная система | Повышение синтеза стероидных гормонов, инсулина и др. | TNF, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 | Мобилизация энергетических запасов. Отрицательная обратная связь для прекращения гиперпродукции цитокинов |
| Печень | Увеличение синтеза острофазовых белков и компонентов комплемента, снижение синтеза альбумина | TNF, ИЛ-1, ИЛ-6 | Переключение экспрессии генов для преимущественного синтеза защитных молекул и медиаторов |
| Костный мозг | Изменение лейкопоэза (лейкоцитоз, лейкопения) | TNF, ИЛ-1, КСФ, ИЛ-6 | Увеличение число лейкоцитов для борьбы с патогеном |
| Система свертывания крови | Увеличение свертываемости крови | ИЛ-1, ИЛ-6, TNF | Обеспечение свертывания крови для остановки кровотечения и блока распространения патогена |
| Плазма крови | Изменение ионного состава, снижение уровня ионов железа, увеличение уровня ионов цинка | TNF, ИЛ-1 | Подавление размножения бактерий за счет снижения доступа железа, усиления функций иммунной системы |

Помимо системных эффектов генерации СВО, этот цитокин относительно рано начинает индуцировать механизмы метаболической иммунодепрессии, в частности посредством стимуляции липолиза. Так, сочетанное регуляторное воздействие TNFα и гормонов стресса на метаболизм липидов способствует увеличению содержания в крови не только глюкоза, но и неэстерифицированных жирных кислот, уменьшающих способность крови транспортировать кислород и оказывающих разобщающее воздействие на всю систему биологического окисления в клетках, включая и окислительное фосфорилирование.

Важным является тот факт, что развитию нозокомиальных инфекций у пострадавших всегда предшествует период возрастания в системной циркуляции уровня ИЛ-6, поэтому данный цитокин на поздних фазах СВО обоснованно считают медиатором с иммуносупрессивной активностью, а не провоспалительным цитокином.

Разумеется, реакция системы цитокинов на травму не ограничивается только перечисленными. В условиях гиперактивации и вызываемой ею функциональной декомпенсации у «воспалительных» макрофагов резко усиливается продукция простагландина Е2 (ПГЕ2) и противовоспалительных «тормозных» цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13, ТФР. Активация последних сопровождает ингибирование медиаторов воспаления, что в конечном итоге приводит к развитию глубокой иммунодепрессии.

**II. ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ**

Как и в системе неспецифической защиты у пострадавших с тяжелыми механическими повреждениями изменяется ответная реакция лимфоцитов. Уже к концу первых суток после травмы происходит снижение количества лимфоцитов в среднем на 26 %. В результате усиленной миграция иммунокомпетентных клеток в очаг повреждения происходит их перераспределение, вследствие чего количество их в кровеносном русле значительно снижается.

Степень выраженности иммунного ответа зависит от количества и свойств поступающих антигенов и реактивности иммунокомпетентных клеток. В раннем восстановительном периоде наблюдается снижение количества этой клеточной популяции прямо пропорционально тяжести травматической болезни: чем тяжелее травма, тем выраженнее снижение числа CD3+Т- лимфоцитов в периферической крови. В дальнейшем более глубокие изменения наблюдаются в Т-системе иммунитета, количество Т-лимфоцитов продолжает снижаться вплоть до 7-х суток. Этот же период характеризуется 5-7- кратным увеличением в циркуляции титров Р-белков, являющихся продуктами катаболического распада клеточных рецепторов.

В раннем восстановительном периоде клеточное равновесие смещается в пользу лимфоцитов с супрессорными свойствами, а в позднем восстановительном периоде - в пользу Т-лимфоцитов с хелперными и индукторными свойствами. В раннем восстановительном периоде на фоне чрезвычайного стресса, каким является травматическая болезнь, организм пытается ограничить развитие иммунных реакций. В позднем восстановительном периоде при тяжелой травме степень выраженности иммунных реакций нарастает, так как кроме выраженных деструктивных изменений в самой ткани существенно возрастает проницаемость гематоэнцефалического барьера и центральная нервная система может быть включена в иммунные реакции, возникающие в пределах мозга или в ответ на периферические иммунные стимулы.

Изменения в В-звене иммунной системы при травме менее выражены. В начальном периоде травматической болезни наблюдается умеренное снижение В-лимфоцитов и концентрации сывороточных иммунологлобулинов. К 5-7 суткам количество В-клеток обычно восстанавливается до первоначального уровня с тенденцией к их увеличению и стимуляции антителогенеза.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Иммунодефицитное состояние (ИДС), развивающееся в посттравматический период, сопровождается нарушениями в Т- и В- системах иммунитета и системе неспецифической защиты. В основе изменений лежат, с одной стороны, комплекс системных реакций адаптивного характера, направленных на ограничение и репарацию повреждений, с другой - местные изменения свойств клеточных мембран и внутриклеточных процессов, в частности, угнетение биосинтеза белка. В результате возникает ситуация, при которой часть иммунной системы находится в активированном состоянии, другие ее функции угнетены. В этой ситуации исход подобного «противостояния» зависит в конечном счете от наличия компенсаторного потенциала организма. Недостаточность его приводит к развитию гнойных и гнойно-септических состояний.

Резюмируя представленные данные, следует подчеркнуть, что иммунодефицитное состояние является неизбежным спутником большинства механических травм. Глубина его в существенной степени зависит от тяжести повреждения и исходной реактивности организма, подвергшегося травматическому воздействию. Важное значение имеет конституциональная предрасположенность к развитию осложнений, микробный пейзаж поврежденных тканей. Нельзя исключить ингибиторного воздействия на иммунную систему и других факторов, образующихся в организме в результате травматического повреждения. Травма - это стресс, а при стрессе происходит повышенный выброс в кровяное русло кортикостероидов, катехоламинов, эндорфинов и т.д. Все они далеко не безразличны для иммунной системы организма и каждый из них вносит свой отрицательный вклад в ее функционирование. В этом смысле, использование средств эффективной синхронной мобилизации всех эшелонов иммунитета, направленной на повышение резистентности организма и восстановления структурного гомеостаза при травматической болезни представляется вполне обоснованным.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авраменко С.П. Изменение иммунологических показателей у больных с закрытой черепно-мозговой травмой в различные сроки изучаемого катамнеза / С.П. Авраменко, И.А.Грибачева, А.П. Дергилев и др. // Вестник новых медицинских технологий - 2008 - Т. ХV, № 2 - С. 172 - 174.

. Калинкин, О.Г. Травматическая болезнь / О.Г. Калинкин // Травма - 2013. - Т.14, №3. - С. 59 - 65.

. Козлов В.К. Профиль цитокинов и их продукция мононуклеарными клетками у пострадавших с сочетанной механической травмой / В.К. Козлов, И.Р. Малыш, Л.В. Згржебловская // Вестник Российской Военно - Медицинской Академии. - 1(15) - 2006 - С. 26 - 34.

. Кудлай Д.А. Провоспалительные цитокины сыворотки крови больных с сочетанной и множественной травмой, сопровождающейся рабдомиолизом / Д.А. Кудлай, А.В. Ефремов, Ю.В. Начаров, Е.Н. Самсонова // Вестник Российской Военно - Медицинской Академии. - 1(17) - 2007 - С 49 - 52.

. Лебедев, В.Ф. Травматическая болезнь (патогенез клиника, диагностика лечение): учебное пособие / Л.А. Дмитриева, В.Г. Виноградов, Е.Г. Ангарская, И.Е. Комогорцев; ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, кафедра патологической физиологии с курсом клинической иммунологии Иркутск: ИГМУ, 2014. - 36 с.

. Самохвалов И.М. Прогнозирование функциональных нарушений в системах иммунитета и гемостаза с использованием балльной оценки клинического состояния (ВПХ - СС) у пострадавших с политравмой / И.М. Самохвалов, В.В.Бояринцев, Н.С. Немченко и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии - 2010, Т.7, №1 - С. - 10 - 15.

. Третьякова И.Е. Состояние секреторной функции нейтрофилов в условиях механической травмы / Медицинская иммунология; Т.4, №1 - 2002 - С. 93 - 97.

. Чесноков О.Д. Активность функции иммунной системы у пациентов при тяжелой сочетанной травме и острой кровопотере / О.Д. Чесноков, Е.Г. Рыбакина, С.Н. Шанин и др. // Вестник Санкт - Петербургского университета - Сер.11, вып.4 - 2008 - С. 143 - 152.