

УДК 617-001.36-031.81-085.37

ЗНАЧЕНИЕ ПЛЕЙОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ ВИТАМИНА D В ПОСТШОКОВОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ

В.Б. Шуматов, В.А. Павлов, П.Ю. Горожин, Н.Д. Ермакова, В.А. Лазанович

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: нозокомиальная инфекция, системная воспалительная реакция, антирегуляторный дезадаптивный синдром, синдром комплексной иммунодисфункции.

THE VALUE OF THE PLEIOTROPIC EFFECTS OF VITAMIN D IN POST-SHOCK PERIOD WITH SEVERE CONCOMITANT INJURY

V.B. Shumatov, V.A. Pavlov, P.Yu. Gorozhin, N.D. Ermakov, V.A. Lazanovich

Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Summary. The review presents the role of systemic inflammation in the pathogenesis of immune suppression with serious injury. Clinically, many patients with symptoms of systemic inflammation and organ damage immunologically caused, i.e. in the phase anticipated activation of pro-inflammatory mediators are both very susceptible to secondary infections. Particularly significant features of both dual activation and suppression appear in neutrophils. Organ dysfunction in critical condition is largely caused by neutrophils. The interaction with the immune system is one of the important effects of vitamin D. The active form of vitamin D regulates the acquisition and innate immunity, as vitamin D receptors are presented in many cells of the immune system such as macrophages, dendritic cells, and T- and B-lymphocytes. Many studies confirmed that the lack of vitamin D or its receptors can cause disorders of the innate and adaptive immunity. Effect of vitamin D on the immune system may be caused by inverse connection paracrine mechanism by which an inflammatory response is reduced, and by the influence on the differentiation of T helper lymphocytes and suppression of their function. In this regard, it is extremely important to understand the epidemiology of vitamin D deficiency among the resuscitation patients to find out the value of its deficit in the formation of multiple organ dysfunction syndrome in post-shock period and prognosis in severe concomitant injury.

Keywords: nosocomial infection, systemic inflammatory reaction, antiregulatory non-adaptive syndrome, syndrome of integrated immune dysfunction.

Pacific Medical Journal, 2016, No. 1, p. 9–13.

Критические состояния, развивающиеся вследствие острого заболевания или повреждения, приводящие к органной дисфункции, а затем и органной недостаточности связаны с активацией иммунной системы. Эти органные повреждения обусловлены воспалительными медиаторами [1]. Однако в критических состояниях пациенты чаще страдают от нозокомиальных инфекций. Сепсис, осложняющий такие случаи, нередко становится причиной смерти [44, 45]. Высокая распространенность вторичных инфекций у данной группы пациентов, казалось бы, входит в конфликт с «провоспалительной природой» большинства критических состояний. Хотя гиподисфункция иммунных клеток в подобных условиях подтверждена клинически и экспериментально, ответственные за это медиаторы

пока плохо идентифицированы. Очевидный парадокс, заключающийся в существовании иммуносупрессии на фоне гипервоспаления, требует объяснения.

Распространенность нозокомиальных инфекций варьирует, по данным разных авторов, в диапазоне 4–6 % от общего числа госпитализированных [35]. Однако среди пациентов отделений интенсивной терапии этот показатель составляет 25–40 % [44]. Хотя оценка атрибутивной летальности при госпитальных инфекциях затруднена, для одного из них – вентилятор-ассоциированной пневмонии – она установлена на уровне 20–30 % [6]. Большая распространенность нозокомиальных инфекций и превалирование в качестве их возбудителей условно-патогенной флоры свидетельствует о тяжести иммуносупрессии.

Роль системной воспалительной реакции в патогенезе иммуносупрессии при тяжелой травме

В результате механического повреждения тканей в крови и тканях организма образуются бактериальные (экзогенные и эндогенные) и тканевые (из очага повреждения) антигены. Их появление ведет к немедленной активации местных и системных иммунных реакций. Системная воспалительная реакция (SIRS – systemic inflammatory response syndrome) сопровождается тканевое повреждение любой природы, инфекционное или неинфекционное воздействие. Ее клинические проявления: повышенная или пониженная температура, лейкоцитоз или лейкопения, тахикардия и тахипноэ. Воспалительный ответ, возникающий после инфекционного или неинфекционного повреждения, сопровождается биохимическими и иммунологическими признаками активации системы иммунитета [1, 38, 25]. Несмотря на полиморфность пусковых факторов, патогенез развертывания системной воспалительной реакции носит стереотипный характер и состоит в высвобождении эндогенных воспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкины 1, 6 и 8, а также в активации комплемента [1, 38, 3].

После неудачных попыток включить в терапию целенаправленную деактивацию провоспалительных медиаторов, была предложена концепция антирегуляторного дезадаптивного синдрома известного как CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome) [4]. Общая концепция представляла SIRS-CARS как двухфазный процесс, состоящий из первичной провоспалительной реакции сменяющейся противовоспалительной с последующей гиподисфункцией иммунной

системы. Выздоровление наступает, согласно этой концепции, по разрешению иммуносупрессии [16]. Хотя двухфазный SIRS-CARS-процесс представляет собой интересную экспериментальную модель, она недостаточно подтверждена в эксперименте и не соответствует клинической картине, наблюдаемой в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Клинически многие пациенты с признаками системного воспаления и иммунологически обусловленного органного повреждения, то есть в фазе предполагаемой активации провоспалительных медиаторов, одновременно остаются очень восприимчивыми к вторичным инфекциям, что позволяет ввести в практику новый термин: синдром комплексной иммунодисфункции – CIDS (complex immune dysfunction syndrome).

Иммунологическая гипоактивность сейчас описана фактически во всех типах клеток, включая клетки, инициирующие иммунный ответ: нейтрофилы, моноциты, тканевые макрофаги, дендритные клетки, NK-клетки, а также в системе адаптивного иммунитета: Т- и В-лимфоцитах [8, 10, 15, 26–28, 41, 48]. Однако факт, что любое критическое состояние сопровождается активацией иммунитета и системным воспалением, остается несомненным [1].

Одна из возможных причин, почему исследования функции иммунных клеток дают столь противоречивые данные, – это неодинаковый временной интервал между началом патологического процесса и моментом, когда выполнялись пробы. В экспериментальных моделях на животных, где преморбидное измерение возможно при определенной тяжести повреждающего фактора, большинство исследований свидетельствуют о быстром развитии провоспалительного ответа с активацией иммунных клеток, затем сменяющееся их гипоактивностью [16]. В клинических исследованиях в течение нескольких дней от поступления наблюдается гипоактивность моноцитов и Т-клеток [24, 43]. Иммуносупрессия в первые часы от поступления отмечается также в некоторых сообщениях [7, 23]. Существует предположение, что в этих случаях фаза гиперактивности иммунной системы приходилась на «предреанимационный» этап лечения, и поэтому не обнаруживалась. Несомненно, что «иммунный статус» зависит от того, какой аспект клеточной функции исследуется, поскольку существуют доказательства, что уровень про- и противовоспалительных медиаторов может быть повышен одновременно [34].

Из клеток, описанных выше, нейтрофилы особенно показательно проявляют двойственные черты одновременной активации и супрессии. Органная дисфункция в критическом состоянии, в значительной степени, обусловлена нейтрофилами [5]. Эти, одни из ключевых клеток иммунной системы, имеют тенденцию проявлять маркеры активации на поверхности, заметно повышать уровни кластеров дифференцировки (CD – cluster of differentiation) 11b и 64, а также снижать CD16 в критических состояниях

[30]. Впрочем, одно исследование продемонстрировало сниженную возбудимость этих рецепторов [37]. Нейтрофилы в критических состояниях увеличивают высвобождение протеолитических ферментов, таких как эластаза нейтрофилов человека в ответ на липополисахарид *ex-vivo* [9]. Повышенный уровень эластазы нейтрофилов регистрируется и в плазме крови таких пациентов [32]. Подобные же находки были сделаны, когда исследовалось другое содержимое гранул этих клеток, такое как миелопероксидаза [20]. Несмотря на то, что нейтрофилы накапливаются и повреждают органы, есть свидетельства нарушения их миграции и хемотаксиса [2]. В одной из недавних работ продемонстрировано, что у лиц с тяжелой вентилятор-ассоциированной пневмонией значительно нарушена фагоцитарная активность нейтрофилов и способность продукции реактивных форм кислорода [28]. Однако у этих же клеток наблюдалась усиленная экспрессия маркеров активации: повышение уровней CD11b и CD64 и снижение – CD16. При этом определялись высокие концентрации плазменной эластазы нейтрофилов и миелопероксидазы с прогрессированием воспалительных изменений в альвеолярных клетках. Дуалистическая дисфункция не ограничивалась плазмой крови. Так, например, у альвеолярных нейтрофилов также наблюдались подобные нарушения фагоцитоза, а в альвеолярной жидкости – высокий уровень провоспалительных цитокинов и ферментов нейтрофильного происхождения (эластазы) и матричных металлопротеиназ 8 и 9 [29, 47]. Парадоксальная картина, когда провоспалительная активация сочетается с потерей ключевых антимикробных функций в одном типе клеток, была также дополнена фактом, что эта дисфункция вызывается избытком продукта расщепления комплемента – C5a [27].

C5a – анафилотоксин, образующийся из C5-фракции комплемента. Он освобождается в больших количествах при различных заболеваниях, что может усугублять тяжесть таких критических состояний как сепсис, тяжелая травма, панкреатит, а также после обширных операций. У C5a есть ряд опасных эффектов, когда он выделяется в больших количествах: активация коагуляционной системы через тканевой фактор и стимуляция продукции провоспалительных цитокинов [36]. C5a служит хемоаттрактантом для нейтрофилов и стимулирует высвобождение активных форм кислорода и литических энзимов (в т.ч. эластазы нейтрофилов человека) [46]. Эти эффекты являются частью патогенеза органного повреждения при сепсисе и таким образом влияют на исходы заболеваний [13]. Было продемонстрировано, что C5a – ключевой медиатор нейтрофильной дисфункции в модели сепсиса на животных, а позже и у пациентов в септическом состоянии [17, 27, 28]. У C5a очень короткий период полужизни в плазме – 2–3 минуты. Он удаляется преимущественно путем связывания со своим основным рецептором – CD88,

а затем утилизируется клетками-носителями CD88 [33]. Это может затруднять обнаружение таких клеток и определение уровня C5a в плазме крови. Однако, ключевым является тот факт, что нарушение продукции CD88 имеет отношение к функции комплемента и связано с нейтрофильной дисфункцией [27, 28]. Это позволяет обнаруживать реализуемую через C5a иммунную дисфункцию. Возможность определять C5a – ключевой медиатор дисфункции нейтрофилов – ставит перед исследователями вопрос о клинической значимости и временном интервале. Так, у пациентов с предполагаемой вентилятор-ассоциированной пневмонией пробы были взяты в момент, когда ее развитие уже было заподозрено (обычно через 8 дней после поступления), и было невозможно определить: дисфункция C5a предшествовала или была следствием нозокомиальной инфекции [27]. К тому же предполагается, что иммунная дисфункция – поздний феномен в критических состояниях, продукция C5a начинается рано [11, 16]. Если эта гипотеза правильная, – то дисфункция также должна развиваться на ранних стадиях.

Корреляция между CD88 и нарушенным фагоцитозом – признак реализуемой через C5a дисфункции нейтрофилов у человека – была также обнаружена в пробах, взятых у пациентов вскоре после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии и, что очень важно, – до развития каких-либо внутрибольничных инфекций. Уровень нейтрофилов CD88⁺ был ниже в крови здоровых добровольцев, чем у большинства пациентов к моменту включения их в исследование (то есть менее 48 часов от поступления). В дальнейшем прослеживалась тенденция к снижению уровня нейтрофилов CD88⁺ по мере активации комплемента. Это наблюдение получило подтверждение, когда обнаружили повышенный уровень C3a (прямая корреляция с содержанием C5a) среди лиц с нейтрофильной дисфункцией. Напротив, у людей без нейтрофильной дисфункции наблюдался нормальный или сниженный уровень CD88. Эти находки позволили предположить связь активации комплемента с нейтрофильной дисфункцией или низким уровнем CD88 [28].

Пациенты с нейтрофильной дисфункцией, реализуемой через C5a, имели сравнительно высокий риск нозокомиальных инфекций по сравнению с теми, у которых ее не было. Анализ показал значительную разницу между этими группами. Пациенты без дисфункции нейтрофилов оказались значительно устойчивее к внутрибольничной инфекции [28].

Механизм повреждения фагоцитоза нейтрофилов, реализуемый через C5a, недавно был расшифрован [27, 28]. После адсорбции C5a к CD88 активируется внутриклеточная сигнальная система фосфатидилинозитол-3-киназы. Затем, δ -форма начинает ослаблять активацию тримерных G-белков (гуанозинтрифосфатаза RhoA), что замедляет полимеризацию актина, необходимого для фагоцитоза. Этот дефект

был продемонстрирован *ex-vivo* на нейтрофилах, подвергнутых воздействию C5a, а также нейтрофилах из крови пациентов в критическом состоянии. Интересно, что повышенный уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, возникающий после сильной стимуляции бета-агонистами, также ослаблял фагоцитоз через подобный механизм, хотя действие C5a реализуется независимо от циклического аденозинмонофосфата [11, 27]. Важно, что факторы роста и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор способны стимулировать активность гуанозинтрифосфатазы RhoA и таким образом восстанавливать фагоцитарный потенциал нейтрофилов [27, 28]. Этот феномен может стать точкой приложения новых лечебных методик и в данный момент исследуется.

Витамин D и иммунная система.

Взаимодействие витамина D и иммунной системы является одним из важных эффектов кальциферола [42]. Активные его формы регулируют приобретенный и врожденный иммунитет, поскольку рецепторы витамина D представлены во многих клетках иммунной системы, таких как макрофаги, дендритические клетки, T- и B-лимфоциты [40].

Одной из функций витамина D является содействие в дифференцировке моноцитов в макрофаги и дендритные клетки. Этими клетками представлена первая линия врожденного иммунитета, они играют важную роль в контроле над воспалительным процессом [50].

Множеством исследований подтверждено, что недостаток витамина D или рецепторов к нему может стать причиной нарушений функций врожденного и приобретенного иммунитета [19]. Известно, что у пациентов с заболеваниями, связанными с дефицитом витамина D (рахит, хронические заболевания почек), высок риск инфекционных осложнений [14].

Влияние витамина D на иммунную систему может быть обусловлено механизмом обратной паракринной связи, посредством которой снижается воспалительный ответ, влиянием на дифференцировку лимфоцитов CD4⁺ и подавлением их функции. Активная форма витамина D также способствует дифференцировке моноцитов в зрелые макрофаги за счет индукции p21 [21].

C/EBP- β (цитидин-цитидин-аденозин-аденозин-тимидин-связывающий протеин-бета) является важным фактором транскрипции, который наделяет макрофаги антибактериальной, противовирусной, противоопухолевой активностью и усилением синтеза интерлейкина-12. Витамин D индуцирует C/EBP- β , который влияет на дифференцировку моноцитов в макрофаги, увеличивает активность макрофагов и повышает их цитотоксичность. Таким образом, витамин D усиливает защиту организма против бактериальных инфекций и подавляет опухолевый рост [12].

В 2007 г. было обнаружено, что витамин D может стимулировать синтез антимикробного пептида кателицидина, находящегося внутри лизосом макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов [31]. Кателицидин играет ключевую роль во врожденном иммунитете при защите против бактериальных инфекций. Активная форма витамина D регулирует функцию антимикробных пептидов в макрофагах, кератиноцитах, клетках легочного эпителия и миелиновых волокнах [28, 39, 49]. Найдена связь между дефицитом витамина D и частотой респираторных заболеваний (муковисцидоза, интерстициальных и хронических обструктивных болезней легких) [49]. Обнаружено, что витамин D подавляет реакцию отторжения органов после трансплантации. После трансплантации сердца он может быть эффективнее циклоспорина и не увеличивает вероятность инфекционных осложнений [18]. После трансплантации почки витамин D не только подавляет реакцию отторжения, но и снижает темп фиброобразования почечной ткани. В эксперименте доказано, что активные формы витамина D могут подавлять развитие аутоиммунного энцефаломиелита, тиреоидита, диабета 1-го типа, воспалительных заболеваний кишечника, системной красной волчанки [14, 22].

Заключение

Учитывая имеющиеся данные, уже сегодня можно сделать вывод, что роль витамина D выходит далеко за рамки представления о его классических возможностях. Рецепторы к этому соединению экспрессированы практически во всех клетках человеческого организма, и витамин D регулирует около 3 % всех генов человека посредством эндокринных эффектов.

Кроме участия в метаболизме костной ткани, витамин D регулируют приобретенный и врожденный иммунитет, может стимулировать синтез антимикробного пептида кателицидина, играющего ключевую роль в защите против бактериальных инфекций. Активная форма витамина D также способствует дифференцировке моноцитов в зрелые макрофаги и повышает их цитотоксичность. Обнаружено, что витамин D подавляет реакцию отторжения органов после трансплантации, это связано с регуляцией адаптивного иммунитета.

Чрезвычайно важно разобраться в эпидемиологии недостаточности витамина D среди пациентов отделений реанимации, выяснить значение его дефицита в формировании синдрома полиорганной недостаточности в постшоковом периоде и прогнозе при тяжелой сочетанной травме.

References

1. Adibconquy M., Cavaillon J. Stress molecules in sepsis and systemic inflammatory response syndrome // *FEBS Letters*. 2007. Vol. 581. P. 3723–3733.
2. Arraes S.M., Freitas M.S., da Silva S.V. Impaired neutrophil chemotaxis in sepsis associates with GRK expression and inhibition of actin assembly and tyrosine phosphorylation // *Blood*. 2006. Vol. 108. P. 2906–2913.
3. Bianchi M.E. DAMPs, PAMPs and alarming: all we to know about danger // *Journal of Leukocyte Biology*. 2007. Vol. 81. P. 1–5.
4. Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS // *Critical Care Medicine*. 1996. Vol. 24. P. 1125–1128.
5. Brown K.A., Brain S.D., Pearson J.D. Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis // *Lancet*. 2006. Vol. 368. P. 157–169.
6. Chastre J., Fagon J. Ventilator-associated pneumonia // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002. Vol. 165, No. 7. P. 856–903.
7. Danikas D.D., Karakantza M., Theodorou G.L. Prognostic value of phagocytic activity of neutrophils and monocytes in sepsis. Correlation to CD64 and CD14 antigen expression // *Clinical & Experimental Immunology*. 2008. Vol. 154. P. 87–97.
8. Docke W., Randow F., Sybre U. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by INF-gamma treatment // *Nature Medicine*. 1997. Vol. 3. P. 678–681.
9. Ertel W., Jarrar D., Jochum M. Enhanced release of elastase is not concomitant with increased secretion of granulocyte-activating cytokines in whole blood from patients with sepsis // *Archives of surgery*. 1994. Vol. 129, No. 1. P. 90–97.
10. Flone S.B., Agrawal H., Rani M. Diversity of interferon gamma and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in restoring immune dysfunction of dendritic cells and macrophages during polymicrobial sepsis // *Molecular Medicine*. 2008. Vol. 14, No. 4–5. P. 247–256.
11. Fosse E., Pillgram-Larsen J., Svennevig J.L. Complement activation in injured patients occurs immediately and is dependent on the severity of the trauma // *Injury*. 1998. Vol. 29, No. 7. P. 509–514.
12. Gorgoni B., Maritano D., Marthyn P. [et al.] V. C/EBP beta gene inactivation causes both impaired and enhanced gene expression and inverse regulation of IL-12 p40 and p35 mRNAs in macrophages // *Journal of Immunology*. 2002. Vol. 168, No. 8. P. 4055–4062.
13. Grandinali M., Padalino P., Vesconi S. Complement activation and polymorphonuclear neutrophil leukocyte elastase in sepsis. Correlation with severity of disease // *Archives of surgery*. 1992. Vol. 127. P. 1219–1224.
14. Hayes C. E., Nashold F. E., Spach K. M. [et al.]. The immunological functions of the Vitamin D endocrine system // *Cellular and Molecular Biology*. 2003. Vol. 49, No. 2. P. 277–300.
15. Heidecke C.D., Hensler T., Weighardt H. Selective defects of T lymphocyte function in patients with lethal intraabdominal infection // *The American Journal of Surgical Pathology*. 1999. Vol. 178, No. 4. P. 288–292.
16. Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis // *New England Journal of Medicine*. 2003. Vol. 348, No. 2. P. 138–150.
17. Huber-Lung M., Younkin E.M., Sarma J.V. Complement-induced impairment of innate immunity during sepsis // *The Journal of Immunology*. 2002. Vol. 169, No. 6. P. 3223–3231.
18. Hullett D. A., Cantorna M. T., Redaelli C. [et al.]. Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D3 // *Transplantation*. 1998. Vol. 66, No. 7. P. 824–828.
19. Ji Y., Studzinski G. P. Retinoblastoma protein and CCAAT/enhancer-binding protein beta are required for 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced monocytic differentiation of HL60 cells // *Cancer Research*. 2004. Vol. 64, No. 1. P. 370–377.
20. Kothari N., Keshari R.S., Borga J. Increased myeloperoxidase enzyme activity in plasma is an indicator of inflammation and onset of sepsis // *Journal of Critical Care*. 2011. Vol. 26, No. 4. P. 435.e1–435.e7.
21. Liu M., Lee M., Cohen M. [et al.]. Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by Vitamin D3 leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937 // *Genes and Development*. 1996. Vol. 10, No. 2. P. 142–153.
22. Liu N., Kaplan A. T., Low J. Vitamin D induces innate antibacterial responses in human trophoblasts via an intracrine pathway 1

- // Biology of Reproduction. 2009. Vol. 80, No. 3. P. 398–406.
23. Lukaszeicz A.C., Grieneray M., Resche-Rigon M. Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: interest for prognosis and secondary infection prediction // *Critical Care Medicine*. 2009. Vol. 37, No. 10. P. 2746–2752.
24. Meisel C., Schefold J.C., Pschowski R. Granulocyte-macrophage colonystimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: A double blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009. Vol. 180, No. 7. P. 640–648.
25. Miyaoka K., Iwase M., Suzuki R. [et al.]. Clinical evaluation of circulating interleukin-6 and interleukin-10 levels after surgery-induced inflammation // *Journal of Surgical Research*. 2005. Vol. 125. P. 144–150.
26. Mohr A., Polz J., Martin E.M. Sepsis leads to a reduced antigen-specific primary antibody response // *European Journal of Immunology*. 2012. Vol. 42, No. 2. P. 341–352.
27. Morris A.C., Kefala K., Wilkinson T.S. C5a mediates peripheral blood neutrophil dysfunction in critically ill patients // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009. Vol. 180. P. 19–28.
28. Morris A.C., Kefala K., Wilkinson T.S. C5a-mediated neutrophil phagocytic dysfunction is RhoA-dependent and predicts nosocomial infection in critically ill patients // *Blood*. 2011. Vol. 117, No. 19. P. 5178–5188.
29. Morris A.C., Kefala K., Wilkinson T.S. Diagnostic importance of pulmonary interleukin-1 beta and interleukin-8 in ventilator-associated pneumonia // *Thorax*. 2010. Vol. 65, No. 3. P. 201–207.
30. Muller Kobold A., Tulleken J.E., Zijlstra J.G. Leukocyte activation in sepsis; correlation with disease state and mortality // *Intensive Care Medicine*. 2000. Vol. 26, No. 7. P. 883–892.
31. Nizet V., Ohtake T., Lauth X. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection // *Nature*. 2001. Vol. 414, No. 6862. P. 454–457.
32. Nuijens J.H., Abbink J.J., Wachtfogel Y.T. Plasma elastase alpha 1-antitrypsin and lactoferrin in sepsis: evidence for neutrophils as mediators in fatal sepsis // *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1992. Vol. 119. P. 159–168.
33. Oppermann M., Gotze O. Plasma clearance of the human C5a anaphylatoxin by binding to leucocyte C5a receptors // *Immunology*. 1994. Vol. 82, No. 4. P. 516–521.
34. Osuchowski M.F., Welch K., Siddiqui J. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality // *Journal of Immunology*. 2006. Vol. 177, No. 3. P. 1967–1974.
35. Pellizzer G., Mantoan P., Timillero L. [et al.]. Prevalence and risk factors for nosocomial infections in hospitals of the Veneto region, north-eastern Italy // *Infection*. 2008. Vol. 36, No. 2. P. 112–119.
36. Rittirsch D., Flierl M., Ward P. Harmful molecular mechanisms in sepsis // *Nature Reviews Immunology*. 2008. Vol. 8. P. 776–787.
37. Rosenbloom A.J., Pinsky M.R., Napolitano C. Suppression of cytokine-mediated beta2-integrin activation on circulating neutrophils in critically ill patients // *Journal of Leukocyte Biology*. 1999. Vol. 66, No. 1. P. 83–89.
38. Sakamoto Y., Mashiko K., Matsumoto H. [et al.]. Systemic inflammatory response syndrome score at admission predicts injury severity, organ damage and serum neutrophil elastase production in trauma patients // *The Nihon University Journal of Medicine*. 2010. Vol. 77. P. 138–144.
39. Schaubert J., Dorschner R. A., Coda A. B. [et al.]. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a Vitamin D-dependent mechanism // *Journal of Clinical Investigation*. 2007. Vol. 117, No. 3. P. 803–811.
40. Segaert S. Vitamin D regulation of cathelicidin in the skin: toward a renaissance of Vitamin D in dermatology? // *Journal of Investigative Dermatology*. 2008. Vol. 128, No. 4. P. 773–775.
41. Souza-Foseca-Guimaraes F., Parlato M., Fitting C. NK cell tolerance to TLR agonists mediated by regulatory T cells after polymicrobial sepsis // *Journal of Immunology*. 2012. Vol. 188, No. 12. P. 5850–5858.
42. Toubi E., Shoenfeld Y. The role of Vitamin D in regulating immune responses // *Israel Medical Association Journal*. 2010. Vol. 12, No. 3. P. 174–175.
43. Venet F., Chung C.S., Monneret G. Regulatory T cell population in sepsis and trauma // *Journal of Leukocyte Biology*. 2008. Vol. 83. P. 523–535.
44. Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P. [et al.]. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee // *Journal of the American Medical Association*. 1995. Vol. 274, No. 8. P. 639–644.
45. Ward P.A. Immunosuppression in sepsis // *Journal of the American Medical Association*. 2011. Vol. 306, No. 23. P. 2618–2619.
46. Ward P.A. The dark side of C5a in sepsis // *Nature Reviews Immunology*. 2004. Vol. 4, No. 2. P. 133–142.
47. Wilkinson T.S., Morris A.C., Kefala K. Ventilator-associated pneumonia is characterized by excessive release of neutrophil proteases in the lung // *Chest*. 2012. Vol. 142, No. 6. P. 1427–1432.
48. Yanagawa Y., Onoe K. Enhanced IL-10 production by TLR4- and TLR2-primed dendritic cells upon TLR restimulation // *Journal of Immunology*. 2007. Vol. 178, No. 10. P. 6173–6180.
49. Yim S., Dhawan P., Rangunath C., Christakos S., Diamond G. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25 dihydroxyvitamin D3 // *Journal of Cystic Fibrosis*. 2007. Vol. 6, No. 6. P. 403–410.
50. Zittermann A., Gummert J. F. Nonclassical Vitamin D actions // *Nutrients*. 2010. Vol. 2, No. 4. P. 408–425.

Поступила в редакцию 11.01.2016.

Значение плейотропных эффектов витамина D

в постшоковом периоде при тяжелой сочетанной травме

В.Б. Шуматов, В.А. Павлов, П.Ю. Горожин, Н.Д. Ермакова, В.А. Лазанович

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Резюме. В обзоре представлена роль системной воспалительной реакции в патогенезе иммуносупрессии при тяжелой травме. Клинически, многие пациенты с признаками системного воспаления и иммунологически обусловленного органного повреждения, то есть в фазе предполагаемой активации провоспалительных медиаторов, одновременно остаются очень восприимчивыми к вторичным инфекциям. В нейтрофилах особенно показательно проявляются двойственные черты одновременно активации и супрессии. Органная дисфункция в критическом состоянии, в значительной степени, обусловлена нейтрофилами. Взаимодействие с иммунной системы является одним из важных эффектов витамина D. Активные его формы регулируют приобретенный и врожденный иммунитет, поскольку рецепторы к витамину D представлены во многих клетках иммунной системы, таких как макрофаги, дендритические клетки, Т- и В-лимфоциты. Множеством исследований подтверждено, что недостаток витамина D или рецепторов к нему может стать причиной нарушений функций врожденного и приобретенного иммунитета. Влияние витамина D на иммунную систему может быть обусловлено механизмом обратной паракринной связи, посредством которой снижается воспалительный ответ, влиянием на дифференцировку Т-лимфоцитов-хелперов и подавление их функции. В этой связи чрезвычайно важно разобратся в эпидемиологии недостаточности витамина D среди пациентов отделений реанимации, выяснить значение его дефицита в формировании синдрома полиорганной недостаточности в постшоковом периоде и прогнозе при тяжелой сочетанной травме.

Ключевые слова: нозокомиальная инфекция, системная воспалительная реакция, антирегуляторный дезадаптивный синдром, синдром комплексной иммунодисфункции.