

2. Миронов С.П., Орлецкий А.К., Цыкунов М.Б. Повреждение связок коленного сустава. — М., 1999.
3. Finch E., Walsh M. // J. Orthop. Sports Phys. Ther. — 1998. — Vol. 27, N 4. — P. 255–263.
4. Fortin P.R., Clarke A.E., Joseph L. et al. // Arth. Rheum. — 1999. — Vol. 42, N 8. — P. 1722–1728.
5. Hughes V.A., Frontera W.R., Wood M. et al. // J. Geront. Biol. Sci. — 2001. — Vol. 56, N 5. — P. 209–217.
6. Insall J.N., Dorr L.D., Scott R.D., Scott W.N. // Clin. Orthop. — 1989. — N 248. — P. 13–14.
7. Lewek M., Stevens J., Snyder-Mackler L. // Phys. Ther. — 2001. — Vol. 81, N 9. — P. 1565–1571.
8. Lorentzen J.S., Petersen M.M., Brot C., Madsen O.R. // Acta Orthop. Scand. — 1999. — Vol. 70, N 2. — P. 176–179.
9. Navarro-Collado M.J., Peiro S., Trenor-Gomis C. et al. // Med. Clin. Barc. — 2000. — Vol. 114, N 7. — P. 254.
10. Slemenda C., Heilman D.K., Brandt K.D. et al. // Ann. Int. Med. — 1997. — N 127. — P. 97–104.
11. Slemenda C., Brandt K.D., Heilman D.K. et al. // Curr. Opin. Rheum. — 1998. — N 10. — P. 246–250.
12. Walsh M., Woodhouse L.J., Thomas S.G., Finch E. // Phys. Ther. — 1998. — Vol. 78, N 3. — P. 248–258.
13. Weiler H.T., Pap G., Awiszus F. // Rheumatology. — 2000. — Vol. 39. — P. 850–856.

© Коллектив авторов, 2004

ИММУННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ С ПОЛИТРАВМОЙ В ПЕРИОДЕ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ И РАННИХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

В.В. Агаджанян, М.М. Менделенко, М.В. Семенихина, Э.Ф. Бикбаева,
Е.В. Ивлев, С.А. Кравцов, А.А. Пронских, А.Ю. Милюков

Научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров, Ленинск-Кузнецкий

Рассмотрена динамика иммунологических показателей в остром и раннем периодах травматической болезни у 30 больных с политравмой в возрасте от 25 до 60 лет. Установлено, что признаки посттравматического иммунодефицита определяются уже в периоде ранних проявлений травматической болезни в виде нарушения дифференцировки Т-лимфоцитов, в частности Т-хелперов. Изменения в системе клеточного иммунитета совпадают по времени с появлением клинических признаков вторичного посттравматического иммунодефицита — присоединением пневмоний, плевритов, гнойных эндобронхитов. Полученные данные свидетельствуют о том, что больные с политравмой нуждаются в иммуностимуляции уже в периоде ранних проявлений травматической болезни.

The dynamics of immunologic indices in the acute and early periods of the traumatic disease was analyzed in 30 patients (25–60 years) with polytrauma. Even during the period of early manifestations of the traumatic disease the signs of immune deficiency are already determined as a disturbance of T-lymphocytes differentiation, T-helpers in particular. The changes in the system of cellular immunity coincide by time with the occurrence of clinical signs of secondary posttraumatic immune deficiency, i.e. pneumonias, pleuritis, purulent endobronchitis. The obtained data are indicative of the fact that patients with polytrauma already require immunostimulation during the period of early manifestations of the traumatic disease.

Одним из основных аспектов проблемы политравмы является высокая летальность — как ранняя, так и поздняя, обусловленная осложнениями. По данным ряда авторов, на долю поздней летальности приходится около половины смертельных исходов [7, 16, 21]. Поскольку осложнения, обуславливающие позднюю летальность, — это воспалительные заболевания, преимущественно бронхолегочной системы, то предполагается, что одной из причин их возникновения является вторичный посттравматический иммунодефицит (ВПИД). Основные патогенетические механизмы ВПИД изучались довольно детально [1, 8, 18], однако есть основания полагать, что при политравме существуют дополнительные факторы, отягощающие его течение: тяжелая степень травматического шока,

множественность зон повреждения, хирургические вмешательства по жизненным показаниям. Кроме того, нуждаются в уточнении сведения о времени возникновения ВПИД, его максимальной выраженности и сроках купирования при политравме, что весьма существенно для выбора оптимального режима иммунокоррекции.

Целью настоящего исследования было изучение состояния иммунной системы у пострадавших с политравмой в разные периоды травматической болезни.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 30 больных с политравмой в возрасте от 25 до 60 лет с тяжестью состояния на момент поступления в стационар бо-

лее 70 баллов по шкале АРАСНЕ III. У 32% пострадавших отмечалась травма двух, у 68% — трех и более областей, в том числе с доминированием скелетной травмы у 30%, торакальной у 20%, абдоминальной у 20% больных. Объем кровопотери составлял в среднем 1394 ± 169 мл. Из анализа исключались пострадавшие, у которых доминирующей была черепно-мозговая травма с ушибом головного мозга и внутримозговыми гематомами. Оперативное лечение в первые сутки выполнялось 80% больных. Всем пострадавшим проводилась интенсивная терапия, направленная на выведение из шока, возмещение кровопотери, коррекцию нарушений функций жизненно важных органов.

Из венозной крови больных, взятой на 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21-е сутки после травмы, выделяли мононуклеарные клетки [30] и определяли количество лимфоцитов и их субпопуляций с дифференцировочными маркерами CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, а также количество лимфоцитов с рецепторами апоптоза CD95 и антигенами главного комплекса гистосовместимости HLA-DR с помощью моноклональных антител («Сорбент», «Медбиоспектр», Москва) к соответствующим рецепторам. Подсчет клеток производили под люминесцентным микроскопом Р-8 (ЛОМО, Санкт-Петербург). Функциональную активность лимфоцитов определяли в реакции бласттрансформации (РБТЛ) [11] и в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с фитогемагглютинином [15]. Функциональную активность гранулоцитов оценивали в НСТ-тесте [27]. Концентрацию иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови определяли реакцией иммунодиффузии в геле [34]. Степень интоксикации оценивали по лейкоцитарному индексу [10] и концентрации пептидов средней молекулярной массы (СМП).

Выраженность синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) оценивали в соответствии с ACCP/SCCM Consensus Conference Committee (США, 1992). Статистическую обработку результатов проводили с использованием программных пакетов MS-EXCEL, MS-WORD.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уже в периоде острой реакции на политравму (1-е сутки после травмы) количество Т-лимфоцитов (Тл, CD3⁺) в кровотоке было ниже нормы (см. таблицу) и составляло $48,5 \pm 0,5\%$. Уменьшение количества Тл происходило за счет субпопуляции Т-хелперов (Тх, CD4⁺), тогда как количество цитотоксических Тл (Тц, CD8⁺) и нормальных киллерных клеток (НК-клеток, CD16⁺) находилось в пределах нормативных значений. В связи с этим иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8, ИРИ) также был ниже ($1,3 \pm 0,2$), чем у здоровых доноров. Среди мононуклеаров крови определялось низкое количество лимфоцитов ($5,2 \pm 0,07\%$) с HLA-DR⁺ рецепторами, что свидетельствовало о сниженной способности к распознаванию антигенов и кооперативным взаимодействиям. Аналогичное явление

Иммунологические показатели в 1-е сутки после травмы (M±m)

Показатель	Больные с политравмой (n=30)	Здоровые доноры (n=20)
CD3, %	$48,5 \pm 0,5^*$	$66,2 \pm 1,2$
CD4, %	$22,2 \pm 0,3^*$	$42,2 \pm 0,6$
CD8, %	$17,1 \pm 0,2$	$22,3 \pm 0,2$
CD16, %	$8,1 \pm 0,3$	$7,2 \pm 0,4$
HLA-Dr, %	$5,2 \pm 0,07^*$	$27,3 \pm 0,4$
CD95, %	$4,8 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,1$
CD20, %	$7,18 \pm 0,4$	$9,3 \pm 0,3$
IgA, мг/мл	$1,74 \pm 0,01$	$2,4 \pm 0,09$
IgG, мг/мл	$7,5 \pm 0,23$	$12,5 \pm 0,3$
IgM, мг/мл	$1,32 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,06$
РТМЛ (ИИМ)	$0,51 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,01$
РТМЛ (ИМ)	$0,95 \pm 0,03$	$1,54 \pm 0,05$
РБТЛ (ФГА), %	$62 \pm 0,8^*$	$75 \pm 0,6$
НСТ-тест спонтанный, %	$28 \pm 0,4^*$	$13 \pm 0,2$
ИРИ	$1,3 \pm 0,2^*$	$1,9 \pm 0,3$

* $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями здоровых доноров).

при тяжелой шокогенной травме и иных критических состояниях отмечено рядом других авторов [17, 33, 35]. Лимфокинсинтезирующая функция лимфоцитов в РТМЛ так же была снижена по сравнению с таковой у здоровых доноров. Индекс миграции (ИМ) лейкоцитов у больных с политравмой составлял $0,95 \pm 0,03$ (у здоровых доноров — $1,54 \pm 0,05$), а индекс ингибиции миграции лейкоцитов (ИИМ), характеризующий интенсивность продукции лимфокинов, равнялся $0,51 \pm 0,02$ (у здоровых доноров — $0,35 \pm 0,01$). Процент бластных форм лимфоцитов (РБТЛ) в 1-е сутки у больных был достоверно меньше, чем у здоровых доноров (соответственно $62 \pm 0,8$ и $75 \pm 0,6$), но оставался в пределах нормы (на ее нижней границе).

Учитывая указанные выше изменения в Т-клеточном звене иммунной системы, а также значение Т—В клеточных взаимодействий в реализации иммунного ответа, можно было предполагать наличие нарушений в продукции иммуноглобулинов. Однако в гуморальном звене иммунной системы отклонений от нормы не отмечалось. Это относилось как к количеству В-лимфоцитов (Вл, CD19⁺), так и к концентрации основных классов иммуноглобулинов (IgM, IgA, IgG). Очевидно, уменьшение количества Тх касалось субпопуляций, в меньшей степени влияющих на продукцию Ig (например Тх-1), либо оно компенсировалось достаточной продукцией цитокинов, необходимых для реализации гуморального ответа. Нужно учитывать и то, что всем больным переливалась донорская плазма с нормальной концентрацией Ig, что также влияло на уровень их в кровотоке. Функциональная активность гранулоцитов, их миграционная способность не нарушались. Напротив,

определялся высокий процент (28 ± 6) активированных гранулоцитов в спонтанном НСТ-тесте. Эти данные не исключают дефекта иных функций гранулоцитов (например, секретирующей), отмечаемого другими авторами [12, 19, 23, 24].

Изменения со стороны иммунной системы, выявленные в периоде острой реакции на политравму, связывают с кровопотерей, стрессом, шоком и реперфузионным синдромом [2-4, 18]. После оперативного лечения и интенсивной терапии состояние больных улучшалось, и вероятность внутрибольничной смерти уменьшалась к 3-му дню после политравмы. Это было связано со снижением болевой импульсации, улучшением вентиляции легких, гемодинамики и доставки кислорода тканям.

Следовало ожидать, что после возмещения кровопотери, противошоковых мероприятий и купирования реперфузионного синдрома степень иммунных нарушений будет уменьшаться, а иммунологические показатели восстанавливаться или хотя бы улучшаться. Однако в периоде ранних клинических проявлений травматической болезни происходило дальнейшее ухудшение иммунологических показателей (рис. 1). Так, количество Тл последовательно уменьшалось к 7-му дню после политравмы до $37 \pm 1,4\%$, Тх — до $16 \pm 1,4\%$, а ИРИ — до 0,9. Одновременно прогрессивно увеличивалось количество мононуклеарных клеток с апоптотической готовностью ($CD95^+$) до $36,2 \pm 0,9\%$ и продолжало оставаться низким количество $HLA-DR^+$ лимфоцитов ($3,2 \pm 0,04\%$). Процент бластных форм лимфоцитов в РБТЛ и индекс ингибции миграции

лейкоцитов в РТМЛ в течение рассматриваемого периода были на нижней границе нормы. Склонность мононуклеарных клеток периферической крови к апоптозу при критических состояниях, сопровождающихся шоком, интоксикацией и системным воспалительным ответом, наблюдали также Ayala и соавт. [26], Williams и соавт. [36], Hotchkiss и соавт. [32], М.Н. Норкин [17]. Ухудшение иммунологических показателей происходило одновременно с нарастанием признаков интоксикации и синдрома системного воспалительного ответа (рис. 2) и достигало максимальной выраженности к 5-7-м суткам после травмы, что соответствовало максимальной частоте осложнений воспалительного характера со стороны бронхолегочной системы и внелегочной локализации (рис. 3). Это обуславливало ухудшение состояния больных и повышало вероятность внутрибольничной смерти.

Спустя 7 дней после политравмы выявлялась тенденция к нормализации иммунологических показателей. К 14-му дню количество Тл увеличилось до уровня 1-го дня после травмы ($47,3 \pm 1,2\%$), приближаясь к нижней границе нормы. Отмеченная тенденция в точности соответствовала динамике количества Тх, из чего можно заключить, что как снижение, так и рост количества Тл происходили за счет этой субпопуляции, поскольку количество Тц лимфоцитов в анализируемый отрезок времени существенно не менялось. Близкие данные о состоянии Т-клеточного компонента иммунной системы приводят Faist и соавт. [31], К.А. Самойлов и соавт. [20].

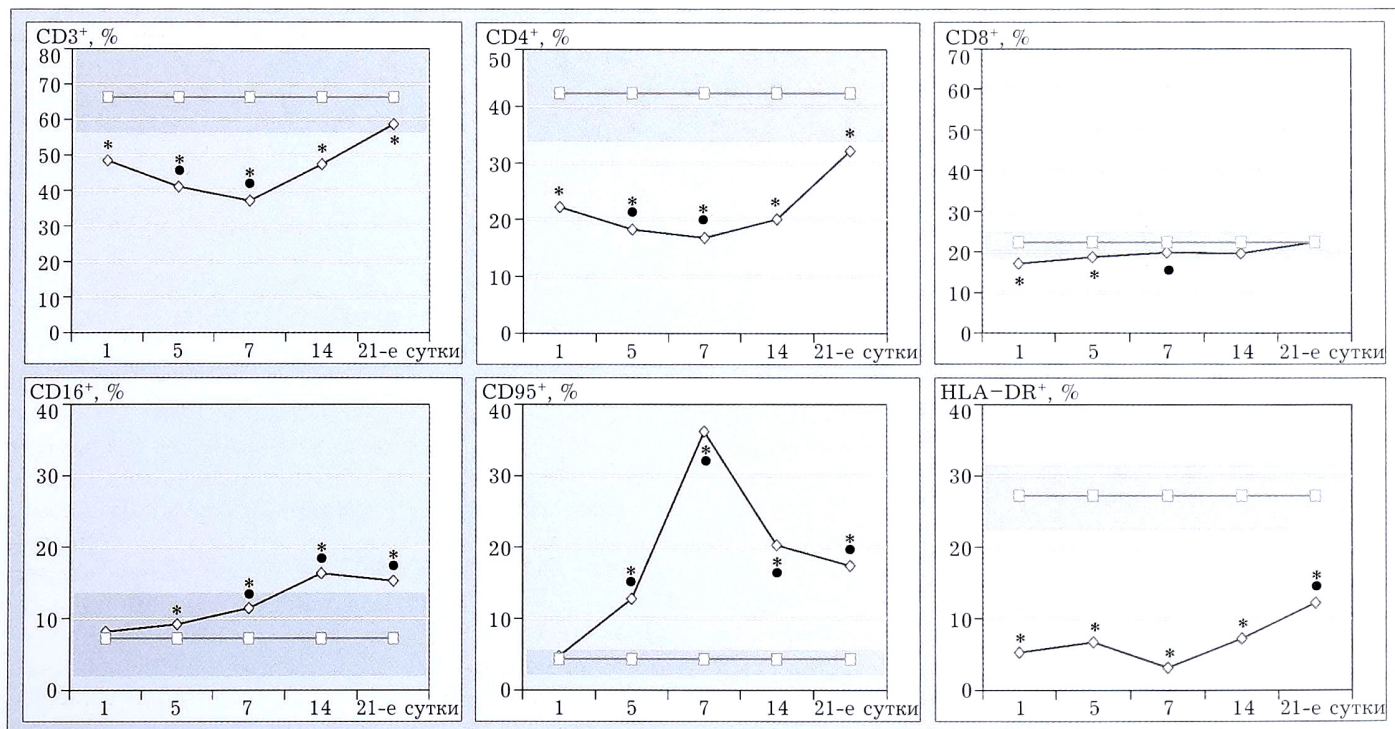


Рис. 1. Изменение показателей клеточного иммунитета в разные периоды травматической болезни ($M \pm m$) при политравме. —♦— — больные; —□— — здоровые доноры; ■ — диапазон значений показателей здоровых доноров ($M \pm 3\sigma$); * — $p < 0,05$ по сравнению с группой здоровых доноров, • — $p < 0,05$ по сравнению с 1-м днем.

Лишь к 21-му дню после политравмы количество Тх ($32 \pm 1,2\%$) и всей популяции Тл ($58,6 \pm 1,5\%$) восстанавливалось до нормативных величин, но нормализации количества CD95⁺ и HLA-DR⁺ клеток не наступало. К этому времени состояние больных улучшалось ($26,7 \pm 1,1$ балла по шкале APACHE III), исчезали признаки интоксикации, снижалась частота воспалительных осложнений, однако оставались некоторые признаки SIRS (ЧСС > 90 уд/мин, сдвиг влево в лейкоцитарной формуле).

Полученные данные позволяют заключить, что лабораторные признаки нарушения функции иммунной системы можно выявить уже в периоде острой реакции на политравму. Они проявляются нарушением дифференцировки Тл (преимущественно Тх), снижением способности к распознаванию антигенов, к кооперативным взаимодействиям и продукции фактора торможения миграции лейкоцитов.

Несмотря на адекватную противошоковую терапию, иммунные нарушения усиливаются в периоде ранних клинических проявлений травматической болезни, приобретая максимальную выраженность к 7-му дню после политравмы: помимо перечисленных изменений иммунологических показателей, обнаруживается высокая склонность к апоптозу мононуклеарных клеток. Угнетение иммунной системы в этот период обусловлено интоксикацией, SIRS и клинически проявляется осложнениями воспалительного характера, преимущественно со стороны бронхолегочной системы.

Таким образом, период с 3-х по 7-е сутки после политравмы является наиболее уязвимым в плане формирования иммунной недостаточности и условий для возникновения инфекционных осложнений. В этом периоде большое значение приобретают меры по снижению интоксикации и коррекции иммунной недостаточности. Наиболее эффективной мерой по снижению интоксикации представляется плазмаферез в режиме плазмообмена, особенно при наличии синдрома диссе-

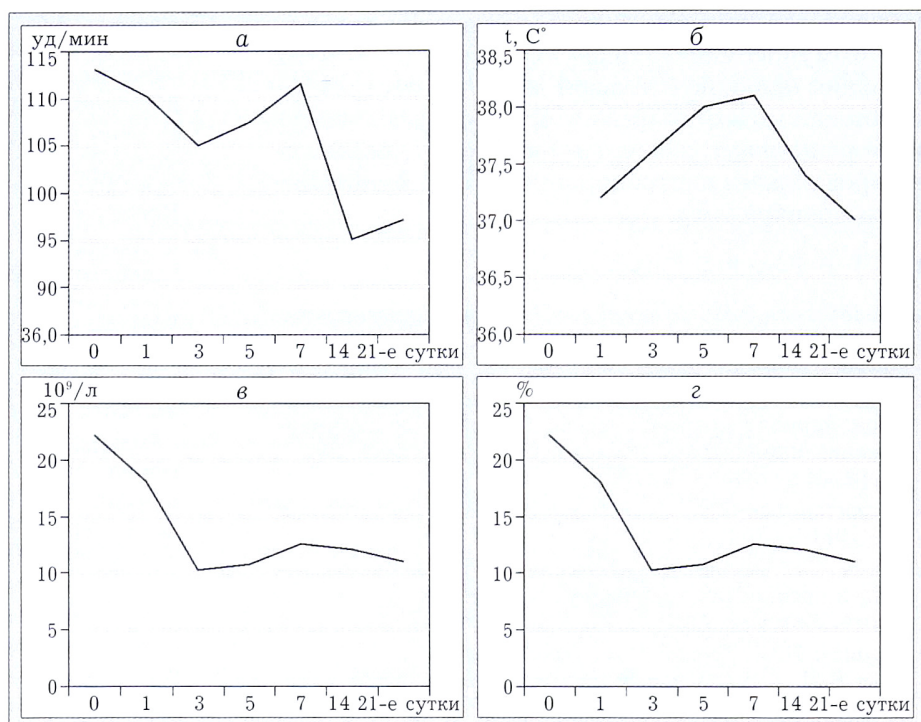


Рис. 2. Динамика признаков синдрома системного воспалительного ответа в разные периоды травматической болезни при политравме.

а — частота сердечных сокращений; б — температура тела; в — лейкоциты; з — палочкоядерные нейтрофилы.

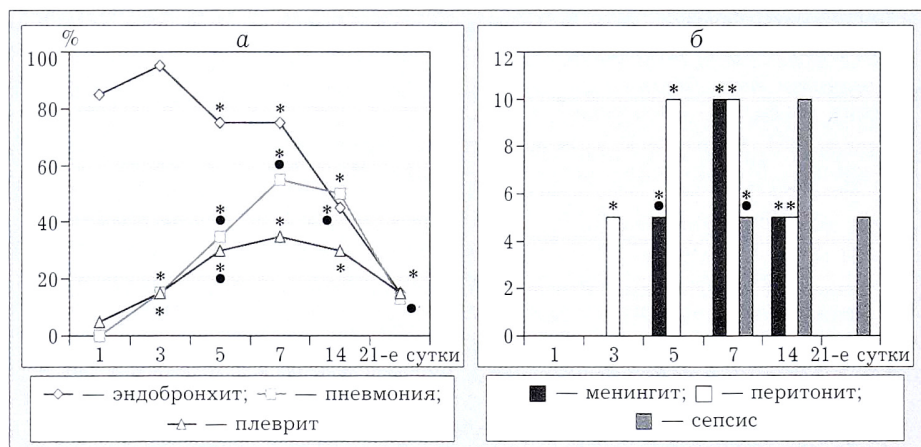


Рис. 3. Гнойно-воспалительные осложнения в разные периоды травматической болезни при политравме: а — легочные, б — внелегочные осложнения.

* — $p < 0,05$ по сравнению с 1-ми сутками; • — $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим показателем.

минированного внутрисосудистого свертывания [25]. Хороший эффект получен нами [13] при проведении гемофильтрации в объеме 27 л гемофильтра за сеанс, что позволяло снизить интоксикацию за счет удаления эндотоксинов не только из крови, но и из тканей.

С учетом характера иммунных нарушений иммунокоррекция, на наш взгляд, должна быть направлена прежде всего на активацию Т-клеточного звена иммунной системы. Однако ее осуществление в значительной мере ограничивается циркулирующими в кровотоке и тканях блокирующими факторами (СМП, ПОЛ, фибриноген, про-

теазы и ряд других), препятствующими активации иммунокомпетентных клеток [6, 9]. В этих условиях предпочтительной является экстракорпоральная иммунофармакотерапия [5], т.е. иммунокоррекция аутологичными клетками крови, активированными экстракорпорально иммуностимулирующими препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян В.В., Кожевников В.С. Иммунология и хирургия в лечении гнойных артритов. — Новосибирск, 1996.
2. Александров В.Н. Функция иммунной системы в остром периоде травматической болезни (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1989.
3. Александров В.Н., Тухватулина Л.Н. //Пат. физиол. — 1991. — N 1. — С. 57-58.
4. Гейн С.В. Анализ иммуномодулирующих эффектов адренергических соединений в системах *in vivo* и *in vitro*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 1999.
5. Гуцин И.С., Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Писарев В.М. //Актуальные вопросы иммунофармакологии /Под ред. А.В. Вальдмана и Б.С. Утешева. — М., — 1987. — С.71-83.
6. Даренская С.Д., Рябченко А.М., Коваленко Л.Ф. и др. //Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии. — Иркутск, 1989. — Ч. 1. — С. 140-141.
7. Дерябин И.И. //Клиника, диагностика и лечение сочетанных повреждений, сопровождающихся шоком: Тезисы докладов респ. конф. — Л., 1978. — С. 7-9.
8. Долгушин И.И., Эберт Л.Я., Лифшиц Р.И. Иммунология травмы. — Свердловск, 1989.
9. Дубур Г.Я., Велена А.Х. //Биомембраны. Структура. Функции. Медицинские аспекты. — Рига, 1981. — С. 257-277.
10. Кальф-Калиф Я.Я. //Врач. дело. — 1941. — N 1. — С. 31-36.
11. Киселева Е.П., Цвейбах А.С., Гольдман Е.И. и др. //Иммунология. — 1985. — N 1. — С. 76-78.
12. Кравцов В.И. Неспецифическая резистентность, клеточные и гуморальные факторы иммунитета в динамике травматической болезни (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Алма-Ата, 1993.
13. Кравцов С.А. Интенсивная терапия в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 2002.
14. Котельников Г.П., Чеснокова И.Г. //Траматол. ортопед. России. — 2002. — N 1. — С. 56-59.
15. Лозовой В.П., Кожевников В.С. Методы оценки клеточных эффекторных функций гиперчувствительности замедленного типа: Метод. рекомендации. — М., 1990.
16. Новиков А.С., Шапот Ю.Б. //Сочетанная травма и травматическая болезнь (общие и частные вопросы патогенеза, клиники и лечения) /Под ред. С.А. Селезнева, В.А. Черкасова. — Пермь, 1999. — С. 277-309.
17. Норкин М.Н. Апоптоз и функциональная неотвечаемость Т-лимфоцитов в патогенезе гнойно-септических заболеваний: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2000.
18. Пивоварова Л.П. //Сочетанная травма и травматическая болезнь (общие и частные вопросы патогенеза, клиники и лечения) /Под ред. С.А. Селезнева, В.А. Черкасова. — Пермь, 1999. — С. 54-65.
19. Редькин Ю.В. Патолофизиологические аспекты иммунологических нарушений при травматической болезни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 1988.
20. Самойлов К.А., Паньшин А.Г., Рачков Б.М. //Ортопед. травматол. — 1987. — N 3. — С. 11-15.
21. Селезнев С.А., Худайберенов Г.С. Травматическая болезнь (современные аспекты проблемы). — Ашхабад, 1984.
22. Селезнев С.А., Ершова И.Н. //Сочетанная травма и травматическая болезнь (общие и частные вопросы патогенеза, клиники и лечения) /Под ред. С.А. Селезнева, В.А. Черкасова. — Пермь, 1999. — С. 33-38.
23. Третьякова И.Е. //Мед. иммунол. — 2002. — Т. 64, N 1. — С. 93-97.
24. Худайберенов Г.С., Селезнев С.А., Подосинников И.С. //Вестн. хир. — 1981. — N 11. — С. 56-59.
25. Чаленко В.В., Пастухова Н.К., Андожская И.В. и др. //Сочетанная и множественная механическая травма /Под ред. М.В. Гринева и Ю.Б. Шапота. — СПб, 1997. — С. 122-126.
26. Ayala A., Urbanich M.A., Herdon C.D. //J. Trauma. — 1996. — Vol. 40. — P. 568-573.
27. Baechner R.Z., Nathan D.C. //New England J. Med. — 1968. — Vol. 278, N 18. — P. 971-976.
28. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. //Crit. Care Med. — 1992. — Vol. 20, N 6. — P. 864-874.
29. Bone R.C. //Ibid. — 1996. — Vol. 24. — P. 1125-1129.
30. Boyum A. //Tissue Antigens. — 1974. — Vol. 4, N 4. — P. 269-274.
31. Faist E., Kupper Th.S., Baker Sh. //Arch. Surg. — 1986. — Vol. 121, N 9. — P. 1000-1005.
32. Hotchkiss R.S., Swanson P.E., Freeman B.D. //Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 27. — P. 1230-1250.
33. Livingston D.H., Appel S.H., Wellhausen S.R. et al. //Arch. Surg. — 1998. — Vol. 123. — P. 1309-1313.
34. Mancini G., Carbonara A., Neremans J. //Immunochimistry. — 1965. — Vol. 2, N 2. — P. 235-254.
35. Spagnoli G.G., Juretic A., Rosso R. et al. //Hum. Immunol. — 1995. — Vol. 43, N 1. — P. 45-50.
36. Williams M.A., Withington S., Newland A.C. et al. //Brit. J. Haematol. — 1998. — Vol. 101. — P. 61.

