

тановлено восстановление системного кровообращения за счет увеличения УО на фоне более высокой активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, чем у контрольной группы животных. Отмечены улучшение неврологического статуса и снижение летальности с 30 до 18,18%.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможность клинического применения. — М., 2000.— 27 с.
2. Власов Т.Д., Коржеский Д.Э., Полякова Е.А. Ишемическая адаптация головного мозга крысы как метод защиты эндотелия от ишемического / реперфузионного повреждения // Рос. физиол. журн.—2004.— Т.90, №1. — С. 40— 48.
3. Глац С. Медико-биологическая статистика. / Пер. с англ.— М.: Практика, 1998.— 459 с.
4. Кожура В.Л., Басараб Д.А., Голубев А.М. и др. Реперфузионный синдром при критической интестинальной ишемии и его коррекция перфтораном. / В кн.: Мат. конф. «Основные общепатологические и клинические закономерности развития критических, терминальных и постреанимационных состояний. Принципы их коррекции».— ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН.— М., 3—6 ноября 2003.— С.71—75.
5. Конден Р., Найхус Л. Клиническая хирургия./ Пер. с англ.— М.: Практика, 1998.— 716 с.
6. Лукьянова Л.Д. Сигнальная функция митохондрий при гипоксии и адаптации. // Патогенез.— 2008.— № 3.— С.4—12.
7. Максимышин С.В., Мороз В.В., Семченко В.В. и др. Перфторан как средство нормализации микроциркуляции головного мозга в постишемическом периоде. /

- Мат. конф. «Реаниматология. Ее роль в современной медицине». — М., 2004. — С.144—148.
8. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. — Л.: Медгиз,1961.— 340 с.
9. Мороз В.В. Постреанимационная болезнь как дизрегуляционная патология // В кн.: Дизрегуляционная патология./ Под ред. Г.Н. Крыжановского.— М.: Медицина, 2002. — С. 233—259.
10. Мороз В.В., Остапенко Д.А., Мещеряков Г.Н. Острая кровопотеря: взгляд на проблему. // Анест. и реаниматол.— 2002.— № 6.— С.4.
11. Неговский В.А., Гурвич А.М., Золотокрылина Е.С. Постреанимационная болезнь. Изд. 2, перераб. и доп.— М.: Медицина, 1987.— 480 с.
12. Hernan M.A., Alonso A., HernandezDiaz S. Tetanus vaccination and risk of multiple sclerosis. // Neurology.— 2006. — Vol. 67. — P.212—215.

Поступила 26.02.09.

EXPERIMENTAL USE OF A TETANUS ANATOXIN FOR CORRECTION OF POST-INTENSIVE CARE TREATMENT PATHOLOGY OF THE CENTRAL AND AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM

A.V. Chizhikov, D.A. Enikeev

Summary

In the post-intensive care treatment period the immunization by tetanus anatoxin the restoration of systemic circulation has a favorable course due to the increasing in the stroke volume of the left ventricle, compared with a control group of animals. The stimulating effect of immunization by tetanus anatoxin on the sympathetic part of the autonomic nervous system was manifested in the improvement and restoration of neurological status and brain blood circulation, which reduced the post-intensive care treatment mortality from 30 to 18,18%.

Key words: intensive care, immunization with tetanus anatoxin.

УДК 617.51-001-036.11-092:612.017.1

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА У ПОСТРАДАВШИХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Кирилл Владимирович Шевченко³, Виктор Алексеевич Четвертных¹, Юрий Иванович Кравцов²

¹Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии (зав. — проф. В.А. Четвертных), ²кафедра неврологии педиатрического факультета (зав. — проф. Ю.И. Кравцов), ³кафедра судебной медицины (зав.— доц. А.В. Светлаков) Пермской государственной медицинской академии

Реферат

Исследован клеточный и гуморальный иммунитет в динамике у 33 пациентов с различным исходом острой черепно-мозговой травмы. У большинства пациентов, в особенности со смертельной черепно-мозговой травмой, после кратковременного повышения хелперно-индукторной активности происходит резкое её угнетение, что является одним из факторов, обуславливающих развитие гнойно-воспалительных осложнений.

Ключевые слова: острая черепно-мозговая травма, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) занимает одно из ведущих мест в структуре летальности, составляя, по данным различных авторов, от 40 до 55% [4,7] от всех травматических повреждений. Актуальность этой проблемы обуславливает целесообразность проведения исследований, направленных на совершенствование диагностики, углубление представлений

о патогенезе и разработку эффективных подходов к прогнозированию исходов ЧМТ. Доказано, что исход ЧМТ во многом определяется степенью реактивности и резистентности организма, связанной с состоянием иммунной системы [1, 2, 3, 5].

Целью работы являлось исследование особенностей иммунной реактивности у больных с различным исходом и в разные периоды течения острой ЧМТ.

Всего обследовано 33 пациента (средний возраст — $22 \pm 4,7$ года): 18 с ЧМТ, умерших в течение 24 дней пребывания в стационаре, и 15 выживших пациентов. В зависимости от морфологических особенностей травмы в группу с летальной ЧМТ вошли пациенты с изолированными контузионными очагами головного мозга (8 чел.) и те, у которых ушиб мозга сочетался с внутричерепными кровоизлияниями (10). Субдуральные гематомы с объемом крови от 80 до 250 мл были выявлены у 8 пациентов и около 100 мл — у 2, сопровождавшиеся эпидуральными кровоизлияниями по 30 и 50 мл. У 8 выживших пациентов обнаружилось только контузионные очаги головного мозга, у 7 — сочетание ушиба мозга с внутримозговыми кровоизлияниями. Средняя продолжительность пребывания пострадавших в стационаре составляла 41 день. Всех их выписали на амбулаторное лечение с различными неврологическими дефектами, обусловленными посттравматическими морфологическими и функциональными изменениями: с грубыми двигательными нарушениями (10), психоорганическим синдромом (2), посттравматической эпилепсией (2), ликвородинамическими нарушениями (1). У всех травмированных в той или иной мере определялась вегетативная дисрегуляция.

Больным с контузионными очагами головного мозга осуществлялось консервативное лечение: инфузионная, десенсибилизирующая, дегидратационная терапия; вводились антибиотики и нейротропные препараты. Больные с интракраниальными гематомами, наряду с консервативным лечением, были прооперированы в первые дни; четверо перенесли повторное хирургическое вмешательство в связи с вновь образовавшимися кровоизлияниями.

Для иммунологических исследований использовались моноклональные антите-

ла к CD3, CD4, CD8 и CD19 антигенам в прямой реакции иммунофлюоресценции с последующим учётом результатов на проточном цитофотометре. Кроме того, рассчитывался иммуноклеточный индекс по соотношению процентного содержания Т-хелперов и Т-цитотоксических — CD4/CD8 (Новиков Д.К. и др., 2000). Гуморальное звено иммунитета оценивали по количеству сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G, определяемых методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Кровь для исследования брали в утренние часы на 1–3 и 14–16-е сутки пребывания больных в стационаре. Контролем служили показатели 10 здоровых лиц.

Для статистического анализа данных использовался программный пакет SPSS 11.0 (SPSS Inc., США). Описание выборки проводили с помощью вычисления медианы (Me) и интерквартильного интервала. Количественные показатели сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни и Уилкоксона. Значимость различий в группах сравнения оценивалась при постоянно выбранном уровне значимости $p < 0,05$.

В первые 6 суток пребывания в стационаре умерли 10 человек, далее по одному больному — на 14, 15, 18-й дни, 3 — в промежутке с 19 по 22-й дни. Длительность переживания травмы ещё у одного пострадавшего составила 22, у другого — 24 дня. Все пациенты, умершие в первые дни после получения травмы, поступали в состоянии глубокой комы. По шкале Глазго (ШКГ) состояние сознания у них соответствовало 3–4 баллам. Для этой группы пострадавших характерны мидриаз с угнетением реакции зрачков на свет, мышечная гипотония, угнетение сухожильных рефлексов, нарушение ритма сердечной деятельности и дыхания. У половины из них определялись мезенцефалобульбарные расстройства. Среди пациентов с временем травмы более недели при поступлении нарушение сознания до комы наблюдалась у 3, сопор — у 3, лёгкое оглушение — у одного, а у другого нарушения сознания не отмечалось. По ШКГ состояние сознания у них колебалось от 5 до 10 баллов. Очаговая неврологическая симптоматика характеризовалась у 3 пострадавших моторной и

Таблица 1

Показатели клеточного иммунитета у умерших, выживших и в группе контроля

Показатели	Контроль (n= 10)	Группы пострадавших			
		в 1–3-и сутки		на 14–16-е сутки	
		умершие (n= 18)	выжившие (n= 15)	умершие (n=7)	выжившие (n= 15)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,3 (6,7-8,3)	8,3 (7,9-8,6)	8,8 (8,4-8,9)	9,8 (8,6-10,2) «КЗ»	10,2 (9,9-10,8) «КЗ»
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,11 (1,83-2,4)	1,92 (1,63-2,12)	1,94 (1,74-2,19)	1,65 (1,46-1,84) «КЗ»	1,75 (1,61-1,8) «КЗ»
Лимфоциты, %	33 (30-37)	32 (27-34)	32 (28-34)	26 (25-30) «КЗ»	28 (26-31) «КЗ»
CD3 (Т-лимфоциты), 10 ⁹ /л	2,12 (1,84-2,33)	1,82 (1,41-2,1)	1,94 (1,7-2,15)	1,34 (1,18-1,51) «З» «КЗ»	1,46 (1,23-1,72) «З» «КЗ»
CD3 (Т-лимфоциты), %	76 (68-84)	71 (66-78)	72 (69-77)	60 (57-63) «З» «КЗ»	66 (61-68) «КЗ»
CD4 (Т-хелперы), 10 ⁹ /л	0,69 (0,45-0,78)	0,79 (0,74-0,91)	0,82 (0,79-1,1)	0,5 (0,41-0,56) «З» «КЗ»	0,61 (0,51-0,83) «З»
CD4 (Т-хелперы), %	44 (41-48)	45 (43-50)	46 (40-55)	36 (34-40) «З» «КЗ»	40 (38-45) «З»
CD8 (цитотоксические лимфоциты), 10 ⁹ /л	0,61 (0,54-0,75)	0,61 (0,5-0,89)	0,62 (0,55-0,8)	0,55 (0,45-0,6) «КЗ»	0,6 (0,51-0,69)
CD8 (цитотоксические лимфоциты), %	27 (24-30)	26 (23-29)	27 (24-30)	22 (19-25) «З» «КЗ»	25 (22-29) «З»
CD4/CD8	1,57 (1,12-1,94)	1,83 (1,53-2,09) «КЗ»	1,78 (1,56-2,12) «КЗ»	1,63 (1,51-1,71)	1,68 (1,55-1,78)
CD19 (В-лимфоциты), 10 ⁹ /л	0,31 (0,23-2,84)	0,42 (0,32-0,51)	0,32 (0,3-0,38)	0,3 (0,24-0,36)	0,35 (0,31-0,5)
CD19 (В-лимфоциты), %	14 (11-15)	16 (14-17)	14 (12-17)	14 (12-16)	16 (14-19)

Примечание: здесь и в табл. 2 данные представлены в виде Me, в скобках – ИКИ. При расчётах по критерию Манна-Уитни и Уилкоксона статистически значимые показатели с контрольной группой обозначены как «кз», с группой сравнения – как «з».

сенсорной афазией, у 3 – центральными геми-, и тетрапарезами. В первые сутки непосредственной причиной смерти явился отёк головного мозга с его дислокацией. У больных, умерших позднее, причиной смерти послужил посттравматический менингит (3), менингоэнцефалит (2), двусторонняя гнойная пневмония (2), острая стресс-язва желудка (1).

Показатели клеточного и гуморально-го иммунитета представлены в табл. 1 и 2. При динамическом наблюдении в обеих группах, несмотря на некоторые количественные различия в содержании тех или

иных типов клеток, наблюдались однонаправленные изменения показателей лейкограммы по отношению к контролю: на фоне выраженного нейтрофильного (до 89%) лейкоцитоза выявлено снижение относительного количества лимфоцитов, эозинофилов (до 1 против 3% в группе контроля).

У пациентов обеих групп определялась тенденция к снижению процентного содержания Т-лимфоцитов (CD3+), что могло быть связано со стресс-реакцией, при которой повышенная концентрация глюкокортикоидов вызывает апоптоз

Показатели гуморального иммунитета у умерших, выживших и в группе контроля

Ig, мг/дл	Контроль (n= 10)	Группы пострадавших			
		в 1–3-и сутки		на 14–16-е сутки	
		умершие (n= 18)	выжившие (n= 15)	умершие (n=7)	выжившие (n= 15)
A	340,11 (311,43-390,12)	461,17 (418,34-501,11) «З», «КЗ»	315,12 (294,12-343,21) «З»	224,23 (201,23-247,16) «З»	271,01 (231,34-290,12) «З»
G	1300,18 (1100,51-1456,12)	1033,8 (943,34-112,34)	1021,12 (954,35-1041,18)	844,39 (796,23-900,11) «З» «КЗ»	955,23 (834,12-990,45)
M	190,63 (145,75-218,34)	149,21 (130,32-154,12) «КЗ»	156,11 (144,12-159,54) «КЗ»	184,4 (145,34-211,67)	189,24 (139,74-218,04)

лимфоидных элементов, а катехоламинами способствуют хоумингу лимфоцитов в ткани [1, 7].

Динамическое наблюдение показало дальнейшее снижение содержания Т-лимфоцитов через 14–16 суток по сравнению с контролем, что было более выражено у пациентов с неблагоприятным исходом. Падение содержания CD3+, вероятно, отражает тяжесть травмы и может привести к развитию различных проявлений иммунологической недостаточности с нарушением преимущественно клеточного звена иммунной системы.

При поступлении в стационар содержание СВ4+ в периферической крови у больных обеих групп имело первоначально тенденцию к повышению, возможно, за счёт стрессорного «выброса» из тимуса с последующим угнетением. Это косвенно подтверждается тем, что при динамическом наблюдении у всех пострадавших, особенно в группе с неблагоприятным исходом, ко 2-й неделе определялось падение показателя CD4+. Указанные изменения являются одним из ведущих факторов развития начиная с конца первой недели гнойно-воспалительных осложнений у большинства пациентов [2, 3, 9].

Изучение содержания эффекторной субпопуляции Т-лимфоцитов (CD8+) показало, что при поступлении в стационар статистически значимых различий у пострадавших с группой контроля не выявлено. В дальнейшем через 14–16 суток у них определялось уменьшение в периферической крови содержания клеток CD8+, статистически значимо выраженное при смертельном исходе. Известно [8], что мишенью для атак CD8+ являются клетки,

заражённые вирусами или содержащие на поверхности бактерии. Снижение числа CD8+ на 14–16-е сутки, очевидно, свидетельствует о значительном угнетении способности цитотоксических лимфоцитов к инаktivации инфицированных клеток организма.

Интересна также динамика соотношения CD4+ и CD8+, обозначаемого как иммунорегуляторный индекс (ИРИ) [8]. В 1–3-и сутки у всех пациентов имело место статистически значимое повышение ИРИ относительно контрольного уровня, обусловленное повышением хелперно-индукторной активности. В дальнейшем определяли падение содержания хелперно-индукторной субпопуляций Т-лимфоцитов и некоторое уменьшение цитотоксической популяции клеток, что привело к снижению ИРИ через 14–16 суток, более выраженное у пациентов со смертельным исходом. С учетом того, что к концу 2-й недели у всех пациентов со смертельной травмой и у большинства в последующем выживших больных развивались гнойно-воспалительные осложнения, снижение показателя ИРИ можно расценивать как признак иммунологической недостаточности, развивающейся преимущественно по хелперно-индукторному типу.

Оценка количества В-лимфоцитов, отражающего состояние гуморального иммунитета, в процессе динамического исследования выявило отсутствие статистически значимых различий у больных и в группе контроля. Однако при изучении состояния гуморального звена иммунной системы (табл. 2) установлено, что содержание IgA в сыворотке крови в первые 3 суток у пострадавших со смертельной

ЧМТ статистически значимо нарастало по отношению к контрольной группе и группе выживших больных. Вероятно, это связано с выраженной стресс-реакцией [8]. Тем не менее в дальнейшем содержание IgA снижалось. Что касается иммуноглобулинов класса G, то их концентрация в крови всегда была ниже исходных величин. К концу второй недели определялось ещё большее снижение этого показателя. Эти данные показывают, что и гуморальный иммунитет имеет значительную тенденцию к угнетению. Такие изменения некоторые авторы [1, 8] связывают с аутосенсбилизацией организма, при которой избыточное поступление антигенов головного мозга в кровь вызывает первоначально увеличение содержания иммуноглобулинов, а затем наступает «иммунный паралич» [9]. Все дальнейшие реакции антителообразования развиваются по первичному типу, не являясь в то же время интенсивными.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при тяжёлой ЧМТ через 14–16 суток происходило выраженное снижение ряда показателей клеточного иммунитета. Так, отмечалось значительное уменьшение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов, особенно у пациентов с неблагоприятным исходом травмы, у которых наряду со снижением хелперно-индукторной уменьшалась и эффекторная активность клеточного звена иммунной системы. Исследование параметров гуморального иммунитета выявило также иммуоугнетающее действие тяжёлой ЧМТ, что выражалось снижением содержания IgA и IgG, наиболее выраженным у пациентов с неблагоприятным исходом.

ВЫВОДЫ

1. У большинства пациентов в остром периоде тяжёлой черепно-мозговой травмы, после кратковременного повышения хелперно-индукторной активности происходит её угнетение, развивающееся параллельно со снижением активности эффекторного звена клеточного иммунитета. Последнее наиболее выражено у пациентов с неблагоприятным исходом травмы и является одним из факторов, обуславливающих развитие гнойно-воспалительных осложнений.

2. При черепно-мозговой травме, особенно с тяжёлыми последствиями, происходит стрессорное перенапряжение центральных механизмов регуляции иммуногенеза с первичным нарастанием концентрации IgA в сыворотке крови, но с последующим ее снижением, сочетающимся с уменьшением содержания иммуноглобулинов класса G.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наглядная иммунология /Бурмистр Г.Р., Пецунто А.; Пер. с англ.— М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007.—320 с.
2. Горбунов В.И., Ганнушкина И.В. Иммунологические аспекты периодизации течения черепно-мозговой травмы // Вопр. нейрохир. — 1990. — № 6.— С. 23–25.
3. Горбунов В.И., Лихтерман Л.Б., Ганнушкина И.В. Иммунный компонент патогенеза прогрессирующего течения закрытой черепно-мозговой травмы // Журн. невропат. и психиатр. — 1991. — № 6. — С. 65–70.
4. Гусев В.И., Коновалов А.Н., Бурд Г.С. Неврология и нейрохирургия. —Медицина, 2000.—С. 447–452.
5. Иммунологические изменения при черепно-мозговой травме / В.И. Горбунов, И.В. Ганнушкина// В кн.: Клиническое руководство по черепно-мозговой травме/ Под ред. Коновалова А.Н., Лихтермана Л.Б., Потапова А.А. Том I.— М.: Антидор, 2001.— С 342–359.
6. Каримов Р.Х., Валеев Е.В. Клинико-статистическая характеристика хирургического лечения больных с острой черепно-мозговой травмой / Матер. науч. практ. конф. «НИЦТ ВТО». — Казань, 2001.—С. 4.
7. Кудлай Д.А. Иммунометаболические аспекты патогенеза политравмы: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск.2007. — 47 с.
8. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). — М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НГМА, 2003.—. 260–261.
9. Фраерман А.П., Кравец Л.Я., Шелудков А.Ю. и др. Сдавление головного мозга при изолированной и сочетанной черепно-мозговой травме.—Нижний Новгород: Поволжье, 2008. — С.79–92.

Поступила 11.01.09.

CHANGES IN IMMUNE STATUS OF THE INJURED IN THE ACUTE PERIOD OF A CRANIOCEREBRAL TRAUMA

K.V. Shevchenko, V.A. Chetvernykh, Yu.I. Kravtsov

Summary

Investigated was the cellular and humoral immunity in 33 patients with different outcomes of an acute craniocerebral trauma. In most patients, especially with fatal brain injury, after a small increase in helper-inductor activity then its drastic oppression is observed, which is one of the underlying factors of development of pyoinflammatory complications.

Key words: acute craniocerebral trauma, cellular immunity, humoral immunity.