

УДК 616.831+616.71-001-097-08-053.2

**ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ
ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ, СОЧЕТАННОЙ С ПОВРЕЖДЕНИЯМИ
ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА У ДЕТЕЙ****А.Д. Лазарь¹, В.В. Паршиков², А.П. Фраерман³, Л.Р. Карасева¹,**¹ГУ «Нижегородская областная детская клиническая больница», ²ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
³ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Росмедтехнологий»**Лазарь Андрей Данилович** – e-mail: lazera@yandex.ru

Цель исследования – разработка способа лечения вторичного иммунодефицита у детей с тяжелой черепно-мозговой травмой, сочетанной с повреждениями опорно-двигательного аппарата. Материалы и методы. Проанализированы результаты обследования и лечения 36 пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой, сочетанной с повреждениями опорно-двигательного аппарата в возрасте от 7 до 14 лет. Выполнено сравнение показателей клеточного и гуморального иммунитета в крови пострадавших на фоне стандартных методов лечения и при введении церулоплазмина. Для количественной оценки содержания лимфоцитов и их субпопуляций применен метод проточной лазерной цитофлуориметрии. Результаты. Следствием тяжелой сочетанной травмы у детей является развитие вторичного иммунодефицита, на фоне которого возрастает риск гнойно-воспалительных осложнений. Использование в комплексе лечения детей с СЧМТ церулоплазмина, обладающего антианемическим, антиоксидантным и иммуномодулирующим эффектом, позволяет уменьшить проявления иммунодепрессии и снизить частоту развития гнойно-септических осложнений.

Ключевые слова: сочетанная черепно-мозговая травма, иммунодефицит, церулоплазмин, дети.

The objective of the research is to work out a method of treatment of a secondary immunodeficiency in children with a severe craniocerebral trauma, combined with a skeletal trauma. Materials and methods. The results of investigation and treatment of 36 patients at the age from 7 till 14 years with a severe craniocerebral trauma, combined with skeletal injury were studied. Datasets concerning cellular and humoral immunity were compared in groups treated with ceruloplasmin and those who had been treated using standard methods (control group). For a quantitative estimation of the lymphocyte subpopulations a flow cytometry had been applied. Results. The consequence of combined severe craniocerebral trauma in children was the development of a secondary immunodeficiency which is associated with the increased risk of the pyoinflammatory complications. The use of ceruloplasmin which have atianemic, antihypoxic and immunomodulating features in treatment of infants with a combined craniocerebral injury allows to reduce manifestations of the immunodepression and to decrease the rate of the development of purulent-septic complications.

Key words: combined craniocerebral trauma, immunodeficiency, ceruloplasmin, infancy.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) составляет 3–5% всех повреждений в детском возрасте [1]. Летальность при множественной и сочетанной травме у детей остается высокой – от 7,1 до 22% [2].

Важными факторами, влияющими на развитие осложненной сочетанной черепно-мозговой травмы (СЧМТ), являются реакции Т-клеточного и гуморального звена иммунитета. Черепно-мозговая травма приводит к развитию индуцированной формы вторичного иммунодефицита [3, 4].

В ряде экспериментальных и клинических исследований показано, что влияние на количественный состав и функциональное состояние лейкоцитов оказывает белок альфа-2-глобулиновой фракции плазмы крови человека церулоплазмин (ЦП), применяемый в виде лекарственной формы для лечения различных хирургических и терапевтических заболеваний [5, 6].

ЦП приводит к увеличению количества лейкоцитов в периферической крови за счет усиления лейкопоэза, стимулирует фагоцитарную функцию лейкоцитов периферической крови, что проявляется ростом интенсивности фагоцитоза. Кроме этого, ЦП обладает лейкопоэтическим действием, что проявляется увеличением количества ядросодержащих клеток и лейкоцитов различной степени зрелости в костном мозге, а также способностью к рецептор–опосредованной активации лейкоцитов [7, 8]. После оперативных вмешательств с массивной кровопотерей в детской практике у пациентов отмечается иммуносупрессия с уменьшением содержания всех кластеров Т-лимфоцитов и увеличение концентрации всех классов иммуноглобулинов [9].

Большинство работ, посвященных изучению иммунологических нарушений при черепно-мозговой и сочетанной травме, касается взрослых. Изменениям иммунологического статуса детей при черепно-мозговой и сочетанной травме и способам их коррекции посвящены лишь единичные сообщения [10, 11].

Поэтому необходимо дальнейшее изучение иммунологических реакций детей в ответ на сочетанную травму и поиск методов иммунокорректирующей терапии.

Цель исследования: разработка способа лечения вторичного иммунодефицита у детей с тяжелой черепно-мозговой травмой, сочетанной с повреждениями опорно-двигательного аппарата.

Материал и методы

Проанализированы результаты обследования и лечения 36 пострадавших с черепно-мозговой травмой, сочетанной с повреждениями опорно-двигательного аппарата, находившиеся на лечении в ГУ «НОДКБ» в 2001–2007 гг. Возраст пациентов составил от 7 до 14 лет. Больные были разделены на 2 группы: основную (n=18), в которой дети, кроме традиционной инфузионной терапии, после оперативных вмешательств получали внутривенные вливания ЦП, и контрольную (n=18), в которой больным ЦП не вводили. Группы больных были сопоставимы по возрасту, характеру и степени тяжести черепной и внечерепной травмы.

В основной группе у 9 детей была закрытая черепно-мозговая травма с ушибом головного мозга тяжелой степени, у 6 – с ушибом средней степени. Ушиб головного мозга тяжелой степени со сдавлением эпидуральной гематомой – у 2, со сдавлением вдавленным переломом – у 1. ЧМТ сочеталась с переломами длинных трубчатых костей – у 10,

с переломами костей таза – у 2. У 6 детей были множественные переломы.

В контрольной группе у всех пациентов была закрытая черепно-мозговая травма, с ушибом головного мозга тяжелой степени – у 8 больных, ушибом средней степени тяжести – у 7, ушибом головного мозга средней степени со сдавлением вдавленным переломом – у 2, со сдавлением острой эпидуральной гематомой – у 1, в сочетании с переломами длинных трубчатых костей – у 11, переломом костей таза – у 3, с множественными повреждениями – у 4.

Обследование проводили в 2 этапа: на 1–2-е сутки после травмы и экстренного оперативного вмешательства и на 12–14-е сутки в динамике. Состояние всех пациентов на момент госпитализации в стационар было расценено как тяжелое и требовало пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Оценку иммунного статуса пациентов проводили методом лазерной проточной цитометрии. Количественное определение субпопуляций лимфоцитов выполняли с использованием моноклональных антител с двойной меткой. Использовали лазерный проточный цитофлюориметр «ФАКСКалибур» производства фирмы «Бектон Дикинсон» с программой «СимулСет» для анализа данных, набор антител «Симултест ИМК-лимфоцит» или «Симултест ИМК-Плюс». Количественное содержание иммуноглобулинов определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле относительно контрольной сыворотки крови человека с известной концентрацией иммуноглобулинов.

Математическую обработку цифровых данных проводили с помощью статистической диалоговой системы STADIA 4.51 (копия № 1102). Поиск различий между выборками при отклонении от нормального распределения осуществляли вычислением непараметрических критериев Вилкоксона и Ван дер Вардена. При расчетах среднюю арифметическую величину обозначали как $\bar{M}$, а ошибку средней арифметической – как m . Разница между выборочными показателями считалась статистически значимой при вероятности менее 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Лимфоцитарное звено крови курируемых детей в обеих группах через 48 ч от момента травмы характеризовалось возникновением выраженной иммуносупрессии: снижением в 2 раза относительно нормы общего числа Т-лимфоцитов (CD3). Процентное содержание Т-хелперов (CD4) было уменьшено на 35,3%, В-лимфоцитов (CD20) на 19% ($p < 0,05$).

Содержание естественных киллеров (CD16) и Т-киллеров (CD8) было на нижней границе средневозрастной нормы (таблица 1).

ТАБЛИЦА 1.

Относительное содержание лимфоцитов периферической крови через 48 часов после травмы, (%). $\bar{M} \pm m$

Популяция лимфоцитов	Норма	Основная группа	Контрольная группа
CD3	72±7	32,33±4,23*	33,33±4,28*
CD4	39±5	21,86±2,3*	22,07±2,28*
CD8	23±4	16,13±3,18*	15,87±2,28*
CD16	12±6	10,07±1,32*	10,2±1,33*
CD20	11-16	8,63±0,91*	8,97±1,06*

Примечание: * - статистически достоверные различия в сравнении с нормой ($p < 0,05$).

Сравнение показателей в основной и контрольной группах проводилось с возрастной нормой содержания лимфоцитов крови, указанной в литературе [12].

Анализируя возможные причины диагностированной иммунодепрессии, можно полагать, что продукты распада поврежденных тканей, дериваты гемоглобина, активация окислительных процессов, манифестация продукции острофазовых белков и воспалительных цитокинов способствуют угнетению пролиферации лимфоцитов, что может стать основой для гнойно-септических осложнений.

Изучение показателей гуморального иммунитета показало, что существенные сдвиги при поступлении в стационар у больных обеих групп отсутствовали. Все параметры были в пределах возрастной нормы.

Всем пациентам были проведены оперативные вмешательства, назначена антибактериальная терапия, инфузионная программа. В качестве иммуномодулирующего средства использовали церулоплазмин, который представляет собой многофункциональный гликопротеин $\alpha 2$ -глобулиновой фракции сыворотки крови, относящийся к классу металлоферментов (голубых оксидаз). Основными функциями ЦП в организме является транспорт меди, мобилизация сывороточного железа для кроветворения, антиоксидантное действие и ингибирование перекисного окисления липидов, участие в реакциях острой фазы, регуляция уровня биогенных аминов в организме.

Разработан способ лечения вторичного иммунодефицита у детей при тяжелой черепно-мозговой травме, сочетанной с повреждениями опорно-двигательного аппарата с использованием препарата «Церулоплазмин» (патент РФ № 2355419 от 20.05.2009 г.).

Препарат «Церулоплазмин лиофилизированный для инъекций» (НПО «МИКРОГЕН», Россия) вводился в суточной разовой дозе 6–8 мг/кг массы тела, в зависимости от возраста и массы тела ребенка, на 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия внутривенно, капельно, со скоростью 20 капель в минуту в течение 12 дней. Больные основной группы получали внутривенные вливания церулоплазмينا в дозе от 100 до 300 мг в сутки. Продолжительность курса лечения составила 12 ± 2 дня.

При исследовании иммунологических показателей после курса лечения в основной группе обращало на себя внимание увеличение процентного содержания Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций, при этом уровни Т-киллеров (CD8), естественных киллеров (CD16) и В-лимфоцитов (CD20) достигли физиологических значений. Процентное содержание общих Т-лимфоцитов (CD3) увеличилось в 1,7 раза, Т-хелперов (CD4) на 28%. Следовательно, терапия церулоплазмином обусловила значительные положительные изменения среди показателей клеточного иммунитета и частичную коррекцию возникшего после тяжелой сочетанной травмы иммунодефицита.

Анализ результатов иммунограмм у детей контрольной группы показал достоверные отрицательные изменения со стороны Т- и В-клеточного иммунитета: снижение общих Т-лимфоцитов (CD3) в 2,3 раза и Т-хелперов (CD4) в 1,6 раза, Т-киллеров (CD8) в 1,4 раза, В-лимфоцитов (CD20) в 1,27 раза по сравнению с нормой ($p < 0,05$). Содержание естественных киллеров (CD16) оставалось на нижней границе физиологических значений (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2.

Относительное содержание лимфоцитов периферической крови, на 12-й день после травмы, (%) $M \pm t$

Популяции лимфоцитов	Норма	Основная группа	Контрольная группа
CD3	72 ± 7	$57,23 \pm 3,2^*$	$28,15 \pm 3,37^*$
CD4	39 ± 5	$28,17 \pm 4,24^*$	$21,34 \pm 2,57^*$
CD8	23 ± 4	$21,73 \pm 0,74^*$	$13,44 \pm 1,26^*$
CD16	12 ± 6	$10,28 \pm 1,26^*$	$8,4 \pm 1,53^*$
CD20	11-16	$12,25 \pm 1,53^*$	$8,67 \pm 1,5^*$

Примечание: * - статистически достоверные различия в сравнении с нормой ($p < 0,05$).

В контрольной группе отмечено повышенное содержание у всех пациентов IgG, что являлось прогностически неблагоприятным фактором в плане развития гнойно-воспалительных осложнений (таблица 3).

ТАБЛИЦА 3.

Изменение гуморальной активности плазмы крови у больных на 12-й день от момента получения тяжелой сочетанной травмы, $M \pm t$

Иммуноглобулины, г/л	Норма	Основная группа	Контрольная группа
IgG	$12,1 \pm 2,61$	$11,08 \pm 1,63^*$	$17,26 \pm 1,32^*$
IgA	$1,46 \pm 0,38$	$1,46 \pm 1,08$	$1,4 \pm 0,42$
IgM	$1,04 \pm 0,46$	$1,07 \pm 0,45$	$1,07 \pm 0,33$

Примечание: * - статистически достоверные различия в сравнении с нормой ($p < 0,05$).

Уровни IgA и IgM достоверно не отличались. При дальнейшем динамическом наблюдении у 6 больных контрольной группы было зарегистрировано развитие гнойно-септических осложнений: деструктивной пневмонии – у 3, гнойного менингита – у 1 сепсиса – у 1, остеомиелита бедренной кости – у 1. В основной группе больных, получавших терапию церулоплазмином, у 1 больного отмечалась присоединение пневмонии.

Выводы

1. Следствием тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы у детей являются выраженные нарушения клеточного иммунного ответа, гуморальной защиты, окислительно-антиокислительных процессов, развитие вторичного иммунодефицита.

2. Снижение количества основных субпопуляций лимфоцитов в крови у пострадавших развивается с первых суток после травмы и сохраняются в течение 2 недель.

3. Отсутствие адекватной иммуномодулирующей и антиоксидантной терапии у детей с тяжелой СЧМТ вызывает углубление вторичного иммунодефицита, что повышает риск развития воспалительных осложнений и замедления репаративных процессов.

4. Использование в комплексе лечения детей с СЧМТ церулоплазмينا, обладающего антианемическим, антиоксидантным и иммуномодулирующим эффектом, позволяет уменьшить проявления иммунодепрессии и снизить частоту гнойно-септических осложнений.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Артарян А.А., Иова А.С., Гармашов Ю.А., Банин А.В. Черепно-мозговая травма у детей. Черепно-мозговая травма. Клиническое руководство (под

ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова). М.: «АНТИДОР», Т-2, 2006. С. 603.

2. Бондаренко А.В., Пеганчук В.А., Герасимова О.А. Госпитальная летальность при сочетанной травме и возможности ее снижения. Вестн. травматологии и ортопедии. 2004. С. 3- 52.

3. Горбунов В.И. Травматическая болезнь головного мозга; периоды течения и иммунопатологические синдромы.: Автореф. дис. ...д-ра мед.наук. М. 2000. С. 38.

4. Кукарин А.Б., Шолкина М.Н., Анфимов П.Е. Особенности иммуносупрессии при сочетанной черепно-мозговой травме. Травмы и заболевания нервной системы. Сборник научных работ. Кострома. 2000.

5. Seniuk O.F. Study of physiological functions of human ceruloplasmin. The effect of ceruloplasmin on immunocytes in a normal state and in pathology. O.F. Seniuk, O.V. Skorobogat'ko, P.D. Tarasenko et al.; Biochimica. 1994. Vol. 59. № 10. P. 1503-1510.

6. Осиков М.В. Патофизиологическая роль церулоплазмينا при лейкоцитозах и лейкопениях: Диссертация канд.мед.наук. Челябинск. 2003.

7. Islam K.N., Takahashi M., Higashiyama S., Myint T., Uozumi N. Fragmentation of ceruloplasmin following non-enzymatic glycation reaction. Journal of Biochemistry. 1995. V. 118. № 5.

8. Абдрахманова Л.М., Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р. и др. Применение церулоплазмينا при лечении пациентов, страдающих хроническим бронхитом. Цитология. 1999. С. 9-764.

9. Маремкулов В.Х. Послеоперационная иммунопатология и метод ее коррекции у детей. Мат. науч. конф. «Актуальные вопросы хирургической инфекции у детей». Воронеж. 2004. С.14-15.

10. Плигина Е.Г. и соавт. Иммунологические аспекты тяжелой множественной и сочетанной травмы у детей. Диагностика и лечение политравм. Всеросс. конф. Ленинск-Кузнецкий. 1999. С. 64-65.

11. Шлемский В.А., Герасимова М.М. Клинико-иммунологическая характеристика черепно-мозговой травмы у детей. Нейрохирургия. 2003. С. 2-42.

12. Пинегин Б.В., Ярилин А.А., Симонова А.В., Климова С.В., Мазуров Д.В., Дамбаева С.В., Бахус Г.О. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека. Пособие для врачей-лаборантов. Москва. 2001. С. 53.