

На правах рукописи



003069932

ПАВЛЕНКО Владимир Леопидович

**ОПТИМИЗАЦИЯ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ МИШНО-ВЗРЫВНОЙ
И СОЧЕТАННОЙ ТРАВМАХ У ДЕТЕЙ**

14 00 37 – анестезиология и реаниматология

14 00 36 – аллергология и иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

A handwritten signature in black ink, appearing to be the initials 'ВЛ' followed by a stylized flourish.

Ростов-на-Дону

2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научные руководители: Доктор медицинских наук, профессор
Женило Владимир Михайлович
Доктор медицинских наук, с н с
Зотова Валентина Владимировна

Официальные оппоненты: Доктор медицинских наук, профессор
Мальшев Юрий Павлович

Доктор медицинских наук, с н с
Беловолова Розалия Александровна

Ведущая организация: ГОУ ВПО ММА им И М Сеченова

Защита состоится «25» V 2007 г в «13» часов на заседании диссертационного совета Д 208 082 05 при ГОУ ВПО Ростовском государственном медицинском университете (344022, г Ростов-на-Дону, пер Нахичеванский, 29)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО Ростовского государственного медицинского университета

Автореферат разослан «18» IV 2007 г

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доцент

В А Шовкун

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В настоящее время в России травма занимает одно из ведущих мест в списке причин смерти людей. Непрерывный технический прогресс, увеличение количества техногенных катастроф, локальные военные конфликты и террористические акты, наблюдаемые в последние годы, привели к значительному увеличению количества пострадавших с сочетанной травмой (Пожариский В Ф, Ключевский В В, 1991). На долю детского травматизма приходится в среднем 25-30% поврежденных. Сочетанная травма, по данным разных авторов, имеет тенденцию к увеличению (Ревенко Т А, Ефимов И С, 1980, Долецкий С Я и др, 1981-1983, Губов Ю П и др, 1983, Исаков Ю Ф и др, 1984, Трубников Ю Ф и др, 1984, Бецишор В К, 1985, Киселев В П, Самойлович Э Ф, 1985, Шумада И В, 1987, Пожариский В Ф, 1989, Розинов В М, 1996, Dittel К К, Weller S, 1981, Burni С Et al, 1982, Champion Н R, 1983, Verstrecken J, Dassonville M, 1985).

Особое внимание к проблеме сочетанной травмы объясняется высокими цифрами летальности. По данным ряда авторов летальность у детей составляет 7,1-22% (Гаджимирзаев Г А и др, 1978, Либерзон Д М, Асафьева Н И, 1980, Киселев В П, Самойлович Э Ф, 1985) и не имеет тенденции к снижению, являясь основной причиной смерти у детей старше года (Баиров Г А, 1976, Сыса А Ф и др, 1980, Шумада И В, Векслер М М, 1987).

Проблемы лечения больных с сочетанной травмой являются одновременно социально-медицинскими (Болотцев О К, Тер-Егизаров Г М, 1984, Кондрашин Н И и др, 1987, Silva I F, 1984) и социально-экономическими (Козлова А П, 1987, Munoz E, 1984). Посттравматические состояния, приводящие к инвалидности, наблюдаются у 4,5% детей, длительные функциональные расстройства, затрудняющие учебу, - у 38% (Андрианов В Л и др, 1985).

Пострадавшие с сочетанной травмой относятся к категории тяжелых и крайне тяжелых больных. Лечение таких пациентов сопровождается значительными трудностями: частым развитием осложнений, инвалидизацией пострадавших и высокой летальностью (Цибуляк Г Н, 1995).

В настоящее время на первое место среди факторов, влияющих на уровень поздней летальности этого контингента больных, выходят осложнения, связанные с развитием инфекции, – сепсис, септический шок и полиорганная недостаточность (Пивоварова Л П и др, 1997, Ермолов А С, Соколов В А, 2002, Калинин О Г и др, 2003, Vincent J -L, 1995). Одной из причин возникновения поздней летальности является вторичный посттравматический иммунодефицит, который возникает в момент травмы и усугубляется в процессе развития травматической болезни (Долгушин И И и др, 1989, Агаджанян В В, Кожевников В С, 1996, Пивоварова Л П, 1999, Беловолова Р А, Новосядлая Н В, Новгородский С В, 2002, Агаджанян В В

и др, 2004, Беловолова Р А, Накорнеев А И, 2006) Размножающаяся в очагах повреждения тканей микрофлора и присоединяющиеся гнойно-септические осложнения усугубляют посттравматический иммунодефицит. Таким образом, определяющим звеном патогенеза травматической болезни является нарушение функционирования гомеостатических процессов организма. К ним, прежде всего, относятся реакции местного и системного воспаления. В последние годы появились работы, свидетельствующие об участии реакций естественной резистентности и адаптивного иммунитета в реализации ответной реакции организма на системную воспалительную реакцию, определяющие течение и исход травматической болезни (Лебедев В Ф и др, 2002)

Цель исследования.

Целью настоящего исследования явилась оптимизация лечения больных с сочетанной травмой, полученной в дорожно-транспортном происшествии и в условиях террористического акта.

Задачи исследования.

1 Изучить особенности клинического течения сочетанной травмы у больных с минно-взрывной травмой и травмой, полученной в дорожно-транспортном происшествии.

2 Исследовать иммунный и цитокиновый статус у больных с сочетанной травмой, полученной в разных условиях.

3 Изучить влияние цитокиновой терапии рекомбинантным интерлейкином- 2 на состояние цитокинового и иммунного статуса больных с сочетанной травмой.

4 Разработать оптимальную программу лечения больных с сочетанной травмой, полученной в мирных условиях и условиях террористического акта.

Научная новизна работы.

Впервые в сравнительном аспекте у детей с сочетанной травмой

- изучено клиническое состояние больных с СЧТ, полученной в дорожно-транспортном происшествии и в условиях террористического акта. Показано наиболее тяжелое течение СЧТ у пациентов с минно-взрывной травмой.

- установлено нарушение адаптационных возможностей организма и дискордантность выработки провоспалительных цитокинов и снижение синтеза противовоспалительных цитокинов, наиболее выраженное при минно-взрывной травме.

- выявлено нарушение показателей клеточного и гуморального иммунитета, наиболее выраженное у пациентов, получивших травму в условиях террористического акта.

- включение рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексную программу лечения способствовало восстановлению синтеза про- и

противовоспалительных цитокинов, показателей иммунного статуса, что обусловило клиническое улучшение состояния больных, снижение развития числа осложнений и более легкое их течение, сокращение сроков пребывания больных в стационаре

Практическая значимость.

1 Получены новые научные представления о состоянии цитокинового, иммунного статуса и механизмов формирования травматической болезни у детей с сочетанной травмой, полученной в мирных условиях и в результате террористического акта

2 Предложена и научно обоснована программа лечения больных с сочетанной травмой детей с включением цитокиновой терапии (рекомбинантный интерлейкин-2) на ранних этапах травматической болезни

3 Разработка программы лечения детей с СЧТ, полученной в разных условиях, оказалась эффективной и подтверждает целесообразность ее использования в педиатрической практике при данной патологии

Положения, выносимые на защиту.

1 У больных с сочетанной травмой, полученной в результате дорожно-транспортного происшествия или террористического акта установлено нарушение адаптационных возможностей организма, дискордантность выработки цитокинов и наличие посттравматического иммунодефицита, зависящие от тяжести травмы

2 Снижение показателей Т-клеточного иммунитета преимущественно за счет Th1 и Th2 лимфоцитов, рецепторов к ИЛ-2, снижение синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИФ- γ) послужили основанием для введения в комплексную программу лечения больных с сочетанной травмой рекомбинантного ИЛ-2

3 Комплексная программа лечения с включением рекомбинантного ИЛ-2 способствовала клиническому улучшению состояния больных, улучшению показателей гемодинамики, восстановлению цитокинового баланса, клеточных и гуморальных факторов иммунитета, сокращению сроков пребывания больных в стационаре

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на IX Всероссийском форуме с международным участием им академика В И Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 23-26 мая 2005 г), Всероссийском совещании главных врачей республиканских, краевых, областных, городских детских больниц «Оптимизация деятельности детских стационаров в условиях реформирования здравоохранения» (Ростов-на-Дону, 31 мая - 2 июня 2005 г), IV российской конференции «Нейроиммунопатология» (Москва, 11-12 мая 2006 г), заседании кафедры анестезиологии-реаниматологии ФПК и ППС и курса анестезиологии-реаниматологии кафедры хирургических болезней № 1 ГОУ ВПО РостГМУ

(6 марта 2007), на заседании областного общества анестезиологов-реаниматологов (2007)

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ

Внедрение результатов в практику здравоохранения. Материалы диссертации внедрены в работу ГУЗ Областной детской клинической больницы. Основные положения и результаты исследований используются в процессе обучения на кафедре анестезиологии-реаниматологии ФПК и ППС и курсе анестезиологии-реаниматологии кафедры хирургических болезней №1 ГОУ ВПО РостГМУ

Объем и структура диссертации.

Диссертационная работа изложена на 156 страницах машинописного текста. Работа включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, две главы результатов собственных исследований, заключение и выводы. Библиографический указатель включает 193 литературных источников (130 – отечественных и 63 – зарубежных авторов). Работа проиллюстрирована 24 таблицами и 22 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Общая характеристика материалов и методов.

В соответствии с поставленными задачами обследовано 58 детей в возрасте от 7 до 14 лет с сочетанной травмой, полученной в мирных условиях вследствие дорожно-транспортного происшествия и минно-взрывной травмой, полученной в условиях террористического акта. Все больные находились на стационарном лечении в Областной детской больнице г. Ростова-на-Дону. Контрольную группу составили 20 условно здоровых детей обоего пола в возрасте от 7 до 14 лет.

В группе наблюдавшихся больных мальчиков было 38 (65,5%) и девочек 20 (34,5%). Все больные были разделены на 3 группы. Первую и вторую группу составили соответственно 30 (52%) и 20 (34%) детей, получивших сочетанную травму в результате дорожно-транспортного происшествия. Третью группу составили 8 (14%) детей, получивших минно-взрывную травму в условиях террористического акта.

Клиническое обследование пациентов включало изучение анамнеза заболевания, исследование соматического и неврологического статуса по общепринятым методам, проведение инструментального обследования (УЗИ, компьютерная томография, ЭЭГ, РЭГ и др.), исследование гемодинамики (ЧСС, АД, СИ, УИ, УО, ОПСС) и лабораторных исследований (общий анализ крови и мочи, SpO₂, PO₂, PCO₂, биохимические исследования крови, бактериологические исследования и др.)

Программа иммунологического обследования включала определение показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также про- и

противовоспалительных цитокинов в динамике заболевания Субпопуляции Т- и В-лимфоцитов определяли методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител фирмы Becton Dickinson к антигенам CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD25+, HLA-DR+ Функциональная активность лимфоцитов оценивалась по экспрессии HLA-DR+ рецепторов Th 1 и Th 2 лимфоциты определяли по коэкспрессии ИФН- γ (Th 1) и ИЛ-4 (Th 2) на CD4+ лимфоцитах

С целью оценки гуморальной составляющей межклеточных взаимодействий в иммунной системе проводили изучение спонтанных и индуцированных внутриклеточных цитокинов У больных с сочетанной травмой исследовались молекула адгезии ICAM-1 (CD54+), а также про-(TNF- α , ИЛ-1) и противовоспалительные (ИЛ-2, ИЛ-4) цитокины Проводилось изучение интерферонового статуса (ИФН- γ) Цитокины определяли методом Fast Immune Cytokine System О состоянии гуморального иммунитета судили по содержанию сывороточных IgG, IgA, IgM иммуноглобулинов, определяемых методом радиальной иммунодиффузии по J Mancini et al (1965) Иммунные комплексы исследовали по методу V Haskova et al (1977), основанному на селективной приципитации полиэтиленгликолем (ММ 6000 d) циркулирующих иммунных комплексов

Кислородзависимую микробицидность нейтрофилов оценивали в спонтанном и стимулированном НСТ-тесте с учетом адаптационных резервов нейтрофилов (Меньшиков В В, 1987) Статистический анализ материалов проводился методом вариационной статистики с помощью пакетов прикладных программ Excel и Statistica

Пациенты I группы, получившие травму в дорожно-транспортном происшествии, находились на традиционном лечении, включавшем инфузионно-трансфузионную терапию, инотропную, сосудистую, респираторную и нутритивную поддержку, антибиотикотерапию Больные II и III групп наряду с традиционной терапией получали иммуномодулятор ронколейкин (рекомбинантный интенлейкин-2) с целью коррекции иммунологических нарушений и профилактики развития инфекционных осложнений Ронколейкин вводили в дозе 500000 МЕ трехкратно с интервалом введения 48 часов У больных с сочетанной травмой исследование цитокинового и иммунного статуса проводилось до и после последней инъекции ронколейкина

Результаты исследования и их обсуждение.

В настоящей работе было обследовано 58 больных с сочетанной травмой, полученной в результате дорожно-транспортного происшествия или террористического акта Основную группу больных составили дети, у которых черепно-мозговая травма (ЧМТ) сочеталась с поражением либо опорно-двигательного аппарата, либо повреждением органов брюшной или грудной полости, либо мягких тканей

Первую группу составили 30 больных детей, получивших травму в результате дорожно-транспортного происшествия У 50,0% ЧМТ сочеталась с поражением опорно-двигательного аппарата (переломы различных частей тела) У 16,7% пациентов наряду с ЧМТ отмечалось поражение органов брюшной полости (повреждение печени, селезенки, тонкого и толстого кишечника) У 23,5% больных ЧМТ сочеталась с поражением легких И только у одного больного (3,3%) отмечалась ЧМТ и массивное поражение мягких тканей

У 60% пациентов II группы выявлялась ЧМТ с повреждением опорно-двигательного аппарата и у 40% - с поражением органов брюшной и грудной полости Следует отметить, что у одного и того же больного часто отмечалось сочетанное поражение органов брюшной и грудной полости и ЧМТ

У больных III группы, получивших сочетанную травму в условиях террористического акта, которому предшествовал двухдневный психологический стресс, ЧМТ чаще сочеталась с минно-взрывной травмой опорно-двигательного аппарата (50%), поражением органов брюшной (25%) и грудной полости (25%) У 5 пациентов тяжесть состояния была обусловлена преобладающими черепно-мозговыми огнестрельными осколочными повреждениями Из них проникающий характер ОЧМР был отмечен в 4 случаях У 3-х других пострадавших в структуре повреждений преобладали ранения брюшной полости, а у одной - в сочетании с вдавленным переломом лобной кости, ушибом головного мозга средней степени

В детской практике большое значение имеет форма ЧМТ Наиболее легкая форма ЧМТ – сотрясение головного мозга отмечена у 12,5% больных I группы, получивших травму в дорожно-транспортном происшествии У 8,4% пациентов I группы отмечен ушиб головного мозга легкой степени, у 41,7% средней степени и у 33,3% - ушиб мозга тяжелой степени У пациентов II группы, также получивших сочетанную травму в условиях дорожно-транспортного происшествия, выявлен ушиб мозга средней степени у 80% и у 20% - ушиб мозга тяжелой степени Наиболее тяжелые формы ЧМТ выявлены у больных III группы, получивших сочетанную травму в условиях террористического акта У 50% больных выявлен ушиб мозга тяжелой степени и у 25% - легкой степени

Большое значение в плане развития заболевания и его прогноза имеет уровень сознания у больных с сочетанной травмой При этом было выявлено, что больные первой группы чаще поступали в стационар в сопорозном состоянии (33,3%) и оглушении I степени (20,8%) Кома I регистрировалась у 16,7% пациентов, а кома II – у одного больного (4,2%) Ясное сознание отмечено лишь у двух пациентов(8,4%) У больных II группы чаще отмечалась кома I (35%), в равной степени сопорозное состояние и оглушение I (16%), кома II выявлена у 10% пациентов и у такого же числа больных – ясное сознание У пациентов III группы уровень сознания представлен в равной степени (12,5%) как сопорозное, оглушение I и II У

одного больного выявлена кома II и четверо больных поступили в отделение реанимации и интенсивной терапии в ясном сознании

При компьютерной томографии головного мозга у больных I группы чаще отмечались переломы костей черепа (50%) и в меньшей степени – перелом основания черепа (16,7%) Поражение лобной доли отмечено у двух больных У половины больных (50%) выявлены кровоизлияния в различные отделы мозга и у 45,8% - гематомы У пациентов II группы в 40% случаев выявлялся перелом костей черепа, поражение лобной доли у 20% и у 10% - перелом основания черепа В большем числе случаев по сравнению с больными I группы регистрировались кровоизлияния в различные отделы мозга (60%) и гематомы – 80% У больных III группы чаще отмечалось поражение костей и мягких тканей лобной доли – 37,5%, у 25,5% - перелом костей черепа У 50% больных отмечались кровоизлияния в различные отделы головного мозга и у одного больного – гематома Следует отметить, что больные III группы поступили в ОРИТ детской областной больницы на вторые сутки после минно-взрывной травмы и части больным по жизненным показаниям была выполнена первичная хирургическая обработка огнестрельных черепно-мозговых ранений сразу после террористического акта После проведенного дообследования у двух пациентов были выявлены внутримозговые гематомы, металлические осколки и мозговой детрит по ходу раневого канала, что требовало экстренного оперативного вмешательства У одного ребенка была выполнена обработка вдавленного перелома лобной кости, полученного в результате падения во время взрыва

Большое значение в плане прогноза развития заболевания имеет состояние гемодинамики у больных с сочетанной травмой, что отражает степень развития гипоксии в тканях у больных с сочетанной травмой У больных всех 3-х групп отмечалась тахикардия и ЧСС колебалась от 102,9 ударов в минуту у больных I группы до 125,4 ударов в минуту у больных II группы Артериальное давление у всех больных было в пределах возрастной нормы

Что касается парциального давления кислорода, то у всех больных отмечены его низкие показатели (от $37,4 \pm 0,81$ мм рт ст – у больных I группы до $42,4 \pm 0,79$ мм рт ст – у больных II группы) В то же время более высокие показатели выявлены при исследовании pCO_2 у больных I и II групп ($41,2 \pm 0,87$ мм рт ст – I группа и $37,2 \pm 0,65$ мм рт ст – II группа) Только у больных III группы pCO_2 в крови не превышал $29,3 \pm 0,57$ мм рт ст

Полученные данные свидетельствуют о развитии гипоксии в тканях, более выраженные у больных I и II групп Это положение нашло подтверждение при исследовании сатурации наиболее высокие показатели насыщения гемоглобина кислородом выявлены у больных III группы ($79,0 \pm 1,62\%$), что, по-видимому, обусловлено физиологическими особенностями детей, проживающих в экологически благоприятной зоне

Таким образом, у больных с сочетанной травмой отмечалась тяжелая ЧМТ с поражением различных органов и систем Поскольку в патогенезе

сочетанной травмы большую роль играют иммунологические механизмы, во многом определяющие течение заболевания, представляло интерес изучить некоторые механизмы, участвующие в развитии заболевания. Прежде всего, это относится к исследованию про- и противовоспалительных цитокинов – факторов адаптивного иммунитета, а также иммунного статуса пациентов. В наших исследованиях у 28 больных с сочетанной травмой и 10 условно здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет была исследована спонтанная и индуцированная экспрессия основных провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО- α , противовоспалительных цитокинов ИЛ-2 и ИЛ-4, а также ИФН- γ и МА ICAM-1. В группу больных вошли 10 пациентов с сочетанной травмой, получавших стандартную терапию (1 группа) и 18 больных, получавших, наряду с традиционным лечением, рекомбинантный интерлейкин-2 (Ронколейкин). Из них 10 детей, получивших сочетанную травму в результате дорожно-транспортного происшествия, составили II группу и 8 детей, получивших минно-взрывную травму в результате террористического акта, составили третью группу. Ввиду того, что дети с сочетанной травмой I и II групп при поступлении в лечебное учреждение находились в одинаковых условиях, их данные до лечения объединены в одну группу. Результаты обследования детей III группы, у которых получению сочетанной травмы предшествовал длительный психоэмоциональный стресс, выделены в отдельную группу. Контрольную группу составили 10 условно здоровых детей такого же возраста.

У больных с сочетанной травмой I и II групп индуцированная экспрессия TNF- α и число CD14⁺ клеток, экспрессирующих TNF- α , превышали показатели, полученные у детей контрольной группы, что свидетельствует о сохранении функции клеток моноцитарного ряда и адекватной реакции организма на травму, сопровождающуюся воспалительным процессом, что согласуется с исследованиями В.В.Белобородова (2001), Н.Н.Масловой и др. (2001), Т.А.Шуматовой и др. (2003) и другими (рис.1).



Рис. 1. Индуцированная экспрессия IL-1 и TNF- α у детей с сочетанной травмой

У больных с сочетанной травмой III группы, у которых нанесению травмы предшествовал длительный психо-эмоциональный стресс, выявлены наиболее низкие показатели как спонтанной, так и индуцированной экспрессии исследуемого провоспалительного цитокина, не достигающие показателей, полученных у детей контрольной группы

Усиление экспрессии рецепторов TNF- α у больных I и II групп обусловлено выраженным воспалительным процессом. Увеличение числа цитокинположительных клеток у детей, получивших сочетанную травму в дорожно-транспортном происшествии, свидетельствует о включении механизмов неспецифической защиты у этой группы больных. В то же время, у детей с сочетанной травмой, полученной в результате террористического акта, которому предшествовал длительный психоэмоциональный стресс, отмечается лишь незначительная реакция организма на травму. Полученные данные свидетельствуют о дисрегуляции иммунологических процессов в результате воздействия патологического психоэмоционального стресса или дистресса по Селье Г (1982), что ведет к нарушению запуска цитокинового каскада.

При изучении содержания внутриклеточного провоспалительного цитокина ИЛ-1 у больных с сочетанной травмой, полученной в дорожно-транспортном происшествии, было установлено, что несмотря на повышение индуцированной экспрессии ИЛ-1 у детей II группы, их показатели не достигли значений, выявленных у здоровых детей. У детей III группы, получивших сочетанную травму на фоне патологического стресса, число цитокинпозитивных клеток оказалось вдвое ниже по сравнению со здоровыми детьми, а число CD14+ клеток, экспрессирующих ИЛ-1 – втрое ниже по сравнению с контрольной. Число цитокинположительных по ИЛ-1 клеток у детей III группы не достигало показателей, выявленных у детей, получивших сочетанную травму без предшествующего дистресса.

Поскольку действие ИЛ-1 в развитии воспалительной реакции синергично действию ФНО- α , а у больных с сочетанной травмой выявлена дискордантность провоспалительных цитокинов, представляло интерес изучить участие интегринов, а именно молекулы адгезии ICAM-1, участвующей в процессах межклеточного взаимодействия, усиливающихся под воздействием провоспалительных цитокинов. У детей, получивших сочетанную травму в результате дорожно-транспортного происшествия, число цитокинпозитивных CD54+ клеток и число CD14+ клеток, коэкспрессирующих ICAM-1 достоверно не отличалось от показателей, полученных у здоровых детей. Полученные данные свидетельствуют о нарушении процессов межклеточной кооперации, что, как правило, приводит к более позднему запуску иммунологических механизмов, участвующих в формировании противовоспалительных реакций. У пациентов III группы число CD54+ позитивных клеток оказалось в два раза ниже по сравнению со здоровыми детьми и больными, получившими дорожно-транспортную травму. Также отмечались достоверно более низкие показатели клеток, коэкспрессирующих CD14+CD54+

Результаты обследования детей показали негативное действие патологического стресса на запуск цитокинового каскада, что приводит к угнетению иммунологических процессов в организме больных детей. Это положение нашло подтверждение при исследовании иммунного статуса детей, получивших сочетанную травму в разных условиях.

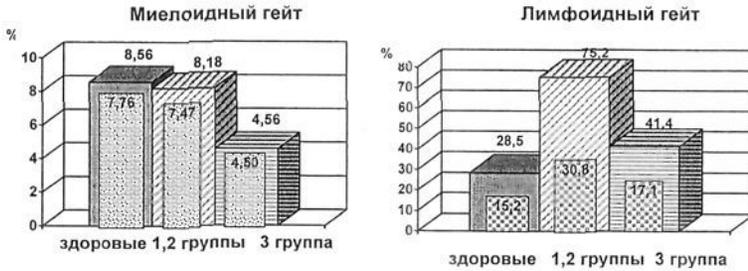


Рис. 2. Индуцированная экспрессия ICAM-1 у детей с сочетанной травмой.

■ - коэкспрессия CD54⁺ CD14⁺

■ - коэкспрессия CD54⁺ CD3⁺

В то же время при исследовании числа цитокинпозитивных клеток в лимфоидном гейте было отмечено, что у детей I и II групп, получивших сочетанную травму в мирных условиях, регистрируется значительное повышение числа CD54⁺ положительных клеток, причем 41,3% из них составили CD3⁺ лимфоциты и их число вдвое превышало показатели здоровых детей, что свидетельствует об активном участии системы интегринов в межклеточном взаимодействии и максимально полной реализации функциональных возможностей лимфоцитов.

У больных III группы, число цитокинположительных клеток было втрое (CD54⁺) и вдвое (CD3+CD54⁺) ниже по сравнению с больными I и II групп. Следовательно, у больных, получивших минно-взрывную травму на фоне длительного психологического стресса, показатели функциональной активности лимфоцитов оказались резко сниженными, что обусловило более тяжелое состояние больных.

В связи с изложенным, представляло интерес исследовать содержание противовоспалительных внутриклеточных цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4 и INF- γ у больных с сочетанной травмой. При исследовании цитокинпозитивных клеток у больных с сочетанной травмой I, II и III групп было установлено, что индуцированная экспрессия ИЛ-2 оказалась достоверно сниженной по сравнению со здоровыми детьми. Поскольку ИЛ-2 является продуктом активированных T-клеток, то и число CD4⁺IL-2⁺ лимфоцитов изменялось соответственно числу ИЛ-2 позитивных клеток.

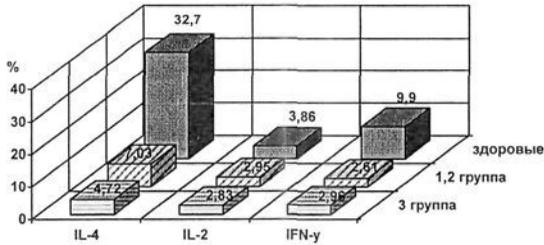


Рис. 3. Индуцированная экспрессия ИЛ-2, ИЛ-4 и ИФ-γ у детей с сочетанной травмой

Аналогичные данные были получены при исследовании экспрессии внутриклеточных цитокинов ИЛ-4, когда было установлено значительное снижение цитокин-позитивных клеток у больных с сочетанной травмой, что коррелирует с данными Н.Н.Масловой и др. (2001). В то же время как показано Н.Г.Гордиенко и др. (2002) при осложненном течении СЧТ (менингоэнцефалит) у пациентов отмечается увеличение продукции как провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6), так и противовоспалительных (ИЛ-4), что, по-видимому, обусловлено не только развитием осложнений при СЧТ, но и характером травмы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с сочетанной травмой нарушается процесс синтеза цитокинов, оказывающих противовоспалительное действие и активирующих клеточные и гуморальные реакции иммунитета. При исследовании INF- γ позитивных клеток также было выявлено достоверное снижение индуцированной экспрессии INF- γ по сравнению со здоровыми детьми, а у пациентов с минно-взрывной травмой индуцированная экспрессия INF- γ оказалась в 3 раза ниже по сравнению со здоровыми детьми. При этом достоверной разницы между больными I, II и III групп не было выявлено.

Таким образом, у больных с сочетанной травмой отмечается нарушение адаптивных реакций, выражающихся в снижении синтеза цитокинов. Если у больных, получивших сочетанную травму в результате дорожно-транспортного происшествия, организм реагирует усилением синтеза провоспалительного цитокина TNF- α , то у больных, получивших минно-взрывную травму на фоне дистресса, не выявлено усиления синтеза провоспалительных цитокинов, свидетельствующих об их участии в реакциях воспаления. У последней группы больных зарегистрировано достоверное снижение выработки провоспалительных цитокинов по сравнению со здоровыми детьми, что свидетельствует о нарушении не только процессов адаптивного иммунитета, но и депрессивном действии патологического стресса на приспособительные реакции организма. Такие дисрегуляторные реакции, возникающие у больных с сочетанной травмой ведут и к нарушению формирования противовоспалительных реакций, подтверждением чему явилась низкая продукция противовоспалительных

цитокинов у больных исследуемых групп, наиболее выраженная у пациентов с минно-взрывной травмой

Поскольку семейство цитокинов представляет собой совокупность сигнальных полипептидных регуляторных молекул иммунной системы, обладает широким спектром биологической активности и определяет не только адекватный иммунный ответ, но и регулирует процесс взаимодействия иммунной и нервной систем, представляло интерес изучить состояние иммунной системы у больных с сочетанной травмой, полученной в различных условиях

При обследовании иммунного статуса детей, больных с сочетанной травмой на первый план выступают нарушения в клеточном иммунитете Так, у больных I и II групп выявлено достоверное снижение абсолютного и относительного числа CD3+, CD4+ лимфоцитов преимущественно за счет Th1 и Th2 клеток Снижение числа Th1 клеток, синтезирующих ИЛ-2, сопровождалось и снижением числа CD25+ лимфоцитов, несущих рецепторы к ИЛ-2

У больных I и II групп, получивших сочетанную травму в дорожно-транспортном происшествии, отмечено достоверное повышение числа CD8+ клеток, что свидетельствует о повышении цитотоксической функции лимфоцитов в условиях травматической болезни Обращает внимание двукратное увеличение числа В-лимфоцитов у больных с сочетанной травмой, полученной в дорожно-транспортном происшествии Увеличение числа В-лимфоцитов сопровождалось двукратным повышением числа клеток, экспрессирующих маркеры поздней активации, что согласуется с данными И Э Детлав, А В Турауска (1983), К И Харитоновой и Е Н Редюковой (1983)

Таким образом, у детей I и II групп, получивших сочетанную травму в результате дорожно-транспортного происшествия, отмечается снижение показателей Т-клеточного иммунитета, снижение хелперной и повышение цитотоксической функции лимфоцитов Увеличение числа активированных В-лимфоцитов свидетельствует о нарушении процессов взаимодействия Т- и В- лимфоцитов за счет снижения выработки медиаторов иммунитета и, в первую очередь, ИЛ-2 и ИЛ-4, играющих ведущую роль в формировании антибактериального и противовирусного иммунитета Это положение нашло подтверждение при изучении показателей гуморального иммунитета

У больных III группы, получивших сочетанную травму в результате террористического акта, выявлены наиболее низкие показатели клеточного иммунитета Абсолютное число Т-лимфоцитов оказалось в два раза ниже по сравнению с детьми II группы и в три раза – по сравнению со здоровыми детьми При исследовании числа CD4+клеток также было выявлено достоверное снижение их относительного и абсолютного числа Наиболее низкие показатели зарегистрированы при изучении числа Th1 и Th2 лимфоцитов Показатели Th1 клеток оказались в два раза ниже по сравнению с пациентами I и II групп и в пять раз ниже по сравнению со здоровыми детьми Также выявлялись единичные клетки, несущие рецепторы к ИЛ-2

При исследовании числа Th2 клеток было установлено наиболее выраженное снижение числа ИЛ-4 позитивных клеток. Относительное число CD8+ лимфоцитов практически не отличалось от показателей, полученных у здоровых детей, в то время как их абсолютное число оказалось достоверно сниженным. Зарегистрировано достоверное повышение числа CD16+ клеток, хотя их абсолютное число практически не отличалось от показателей, полученных у больных I и II групп и здоровых детей.

У больных III группы, получивших сочетанную травму в условиях террористического акта, обращает внимание трехкратное увеличение числа В-лимфоцитов, которое сопровождалось значительным увеличением числа клеток, экспрессирующих HLA-DR антиген – маркер поздней активации, что свидетельствует о нарушении процессов клеточного взаимодействия.

При исследовании показателей гуморального иммунитета у больных с сочетанной травмой, полученной в результате дорожно-транспортного происшествия, отмечается тенденция к снижению уровня IgG и IgA. Уровень IgM и ЦИК не претерпевали достоверных изменений. Тяжесть ЧМТ коррелировала с угнетением показателей иммунного статуса и согласуется с данными В.Н. Александрова (1983), В.А. Руденко (1984), Т.Ф. Соколовой, Ю.В. Редькина (1985), В.И. Горбунова (1988) и др.

У пациентов III группы, получивших сочетанную травму в условиях террористического акта, которому предшествовал длительный психоэмоциональный стресс, отмечалось достоверное снижение уровня иммуноглобулинов основных классов. Так, уровень IgG снизился на 30% по сравнению со здоровыми детьми. Уровень IgA также снизился на 27,2%. Не составила исключения общая тенденция угнетения синтеза иммуноглобулинов, касающаяся IgM (снижение составило 32,4%). При исследовании уровня циркулирующих иммунных комплексов также зарегистрировано достоверное их снижение только в группе больных, получивших сочетанную травму на фоне психоэмоционального стресса.

Полученные данные свидетельствуют о значительном негативном воздействии дистресса не только на угнетение адаптивных реакций, что выразилось в снижении синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, но и на реакции клеточного и гуморального иммунитета.

В связи с полученными данными, касающимися снижения синтеза ИЛ-2 и рецепторов к этому цитокину (CD25), играющему ведущую роль в формировании противoinфекционной защиты, в комплексную программу лечения был включен рекомбинантный ИЛ-2 – ронколейкин.

Пациенты I группы, получившие травму в дорожно-транспортном происшествии, находились на традиционном лечении, включавшем инфузионно-трансфузионную терапию, инотропную, сосудистую, респираторную и нутритивную поддержку, антибиотикотерапию. Больные II и III групп наряду с традиционной терапией получали иммуномодулятор ронколейкин (рекомбинантный интерлейкин-2) с целью коррекции иммунологических нарушений и профилактики развития инфекционных осложнений.

После проведенного лечения у всех больных отмечалось улучшение клинического состояния У 91,6% пациентов I группы, получавших стандартную терапию, отмечалось ясное сознание Лишь у одного пациента сохранялось оглушение I степени и один пациент вышел в апаллический синдром У больных II группы, получавших в комплексной терапии ронколейкин, несмотря на выраженные нарушения сознания при поступлении, после проведенного лечения 90% детей с сочетанной травмой имели ясное сознание и только двое детей вышли в апаллический синдром У всех пациентов III группы, получивших сочетанную травму в условиях террористического акта, к моменту окончания лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии сознание было ясным

Улучшение соматического состояния сопровождалось и улучшением показателей гемодинамики у пациентов II и III групп, получавших в комплексной терапии рекомбинантный интерлейкин-2 (ронколейкин) Так, у больных I группы, показатели ЧСС и АД практически не изменились, хотя имели тенденцию к снижению Вместе с тем показатели, характеризующие насыщение крови O_2 и CO_2 , а также SAT достоверно не отличались от данных, полученных до лечения У больных II группы, получивших сочетанную травму в дорожно-транспортном происшествии и получавших ронколейкин, отмечено снижение частоты сердечных сокращений, а показатели АД были в пределах возрастной нормы Вместе с тем выявлена положительная динамика ($p < 0,05$) в повышении насыщения крови O_2 , снижении pCO_2 и увеличении SAT Полученные данные свидетельствуют о снижении тканевой гипоксии, что способствует улучшению кровоснабжения тканей кислородом и повышению их функции

Аналогичные данные были получены при обследовании больных с сочетанной травмой III группы Так, показатели ЧСС и АД у пациентов этой группы были в пределах возрастной нормы Уровень pCO_2 практически не отличался от показателей до лечения, а парциальное давление кислорода достоверно увеличилось на 11% Вместе с тем усилилось и насыщение гемоглобина кислородом на 6,5%

Таким образом, введение рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексную программу лечения больных с сочетанной травмой способствовало клиническому улучшению состояния больных, улучшению показателей гемодинамики и более быстрому восстановлению функциональной деятельности различных органов и систем

В связи с полученными данными, представляло интерес изучить частоту возникновения инфекционных осложнений у больных с сочетанной травмой, получавших различные варианты лечения

У больных I группы чаще всего развивались эндобронхит (25%) и полисинусит (29,2%), в меньшей степени – уроинфекция, пневмония, пневмоторакс Нейроинфекция и сепсис зарегистрированы в 4,2% случаев

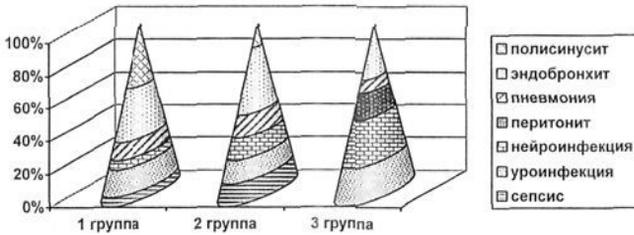


Рис. 4. Осложнения у больных с сочетанной травмой

Среди больных II группы, получавших рекомбинантный интерлейкин-2, инфекционные осложнения встречались у меньшего числа больных. Так, эндобронхит отмечался лишь у 15% больных, а развитие других осложнений не превышало 5%.

Особое место занимают данные, полученные у больных III группы, получивших сочетанную травму в условиях террористического акта. У двух больных с огнестрельным ранением брюшной полости развился перитонит. Эндобронхит отмечен у 50% больных, пневмония выявлена у одного больного и у одного больного выявлена реактивация герпетической инфекции. Следует отметить, что несмотря на высокую частоту развития инфекционных осложнений, обусловленных осколочными ранениями, течение заболевания протекало благоприятно, инфекционный синдром быстро купировался.

Подтверждением этого положения служат сроки пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии. Так, средний койко-день у больных I группы составил $12,9 \pm 0,85$, у больных II группы – $10,6 \pm 1,24$ и у пациентов III группы – $11,1 \pm 0,92$.

В связи с полученными клиническими данными представляло интерес в сравнительном аспекте изучить изменения цитокинового и иммунного статуса у больных в динамике лечения.

У больных с сочетанной травмой I и II групп после проведенного лечения отмечается положительная динамика содержания внутриклеточных провоспалительных цитокинов. Так, у пациентов первой группы отмечается трехкратное повышение спонтанной экспрессии ФНО- α , а индуцированная экспрессия ФНО- α достоверно снизилась на 16,1%, что свидетельствует о восстановлении функции клеток моноцитарного ряда и об активном включении исследуемого провоспалительного цитокина в реализацию формирования противовоспалительной реакции. У больных с сочетанной травмой второй группы, в комплекс лечебных мероприятий которых наряду со стандартной терапией входил рекомбинантный интерлейкин-2, выявлена аналогичная тенденция как и у больных, получавших стандартную терапию.

При исследовании содержания ИЛ-1 было установлено, что после проведенной терапии как у больных I, так и II группы отмечено трехкратное увеличение спонтанной экспрессии исследуемого цитокина и двукратное –

индуцированной. Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с сочетанной травмой на фоне введения рекомбинантного интерлейкина-2 отмечается более быстрое переключение синтеза провоспалительных цитокинов на противовоспалительные, что сокращает сроки развития воспалительной реакции и ускоряет процессы выздоровления, что было подтверждено в дальнейших исследованиях

Что касается исследования синтеза молекулы межклеточного взаимодействия ICAM-1 (CD54+), то после проведенного лечения у больных первой группы, получивших стандартную терапию, отмечается достоверное повышение индуцированных цитокинположительных CD14+CD54+ клеток ($p < 0,05$) по сравнению с результатами первичного обследования, проведенными при поступлении. При исследовании количества клеток, тестируемых по внутриклеточному содержанию ICAM-1, необходимо отметить, что наиболее высокие показатели выявлены в группе больных, в комплексную терапию которых входил рекомбинантный интерлейкин-2

При изучении формирования противовоспалительных реакций у детей с сочетанной травмой в лимфоидном гейте, то есть при исследовании функциональных возможностей лимфоцитов, было установлено более значительное усиление синтеза противовоспалительных цитокинов у детей второй группы

Так, при изучении числа ИЛ-2 позитивных клеток у больных первой группы не было зарегистрировано достоверных изменений после проведенного лечения. Эти показатели оставались достоверно ниже данных, полученных у здоровых детей. У пациентов второй группы, которым на фоне традиционной терапии вводили рекомбинантный интерлейкин-2, отмечалось достоверное увеличение числа цитокинпозитивных CD4+ лимфоцитов

Несмотря на повышение числа ИЛ-4 позитивных клеток у больных после традиционного лечения, исследуемые показатели остаются значительно ниже контрольных исследований. У больных второй группы экспрессия ИЛ-4 значительно превышала показатели, полученные до лечения. Причем число CD4+IL4+ (Th2) клеток почти достигло показателей, полученных у здоровых детей

При изучении спонтанной и индуцированной экспрессии INF- γ было установлено, что если у больных после получения травмы число INF- γ позитивных клеток резко снизилось, то на фоне проведения традиционной терапии отмечалось достоверное увеличение их числа, хотя в цифровом выражении они не достигли значений здоровых детей. Аналогичные данные были получены при исследовании числа CD4+ INF- γ + (Th1) клеток. Двукратное их увеличение у больных с сочетанной травмой после стандартной терапии оказалось вдвое ниже по сравнению со здоровыми детьми

У пациентов второй группы спонтанная и индуцированная экспрессия INF- γ оказалась вдвое выше по сравнению с данными полученными у

больных первой группы Аналогичные данные были получены при исследовании числа CD4+ INF- γ + (Th1) клеток

Интересные данные были получены при исследовании числа клеток, участвующих в межклеточном взаимодействии Так, у больных с сочетанной травмой число CD54+ позитивных клеток в 2,5 раза превышало показатели здоровых детей Однако после проведенного традиционного лечения их число достоверно не отличалось от данных, полученных у здоровых детей В то время как у больных II группы число ICAM-1 положительных клеток оставалось на высоком уровне и достоверно превышало показатели, полученные у здоровых детей и больных I группы Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с сочетанной травмой, получавших в комплексной терапии рекомбинантный интерлейкин-2, отмечается повышенная активация клеток, что приводит к более выраженному формированию противовоспалительных реакций

Наиболее значительные изменения в цитокиновом и иммунном статусе произошли у детей третьей группы, получивших сочетанную травму в условиях террористического акта на фоне длительного психоэмоционального стресса

У пациентов III группы число TNF- α позитивных клеток практически не изменилось, хотя число CD14+ TNF- α увеличилось Более значительные изменения были выявлены при исследовании индуцированной экспрессии ИЛ-1 Если у больных после получения травмы на фоне дистресса отмечалось достоверное снижение числа ИЛ-1 позитивных клеток, то, после проведенного комплексного лечения с включением ронколейкина, выявлено достоверное увеличение числа ИЛ-1 положительных клеток При этом индуцированная экспрессия ИЛ-1 превышала показатели, полученные у здоровых детей Аналогичная картина отмечена при исследовании числа CD14+IL-1 позитивных клеток

При исследовании спонтанной и индуцированной экспрессии ICAM-1 также было установлено повышение как спонтанной, так и индуцированной экспрессии CD54+ Причем, следует отметить, что спонтанная экспрессия молекулы адгезии вдвое превышала показатели индуцированной экспрессии, что свидетельствует о нарушении функции клеток, экспрессирующих CD54+ В то же время необходимо отметить, что число CD14+CD54+ клеток достоверно превышало показатели, полученные до лечения и показатели здоровых детей

Таким образом, у больных третьей группы, получивших сочетанную травму на фоне длительного патологического стресса, отмечается незначительное повышение синтеза провоспалительного цитокина TNF- α и умеренное ИЛ-1 Отмечается также незначительная активация межклеточного взаимодействия, тестируемого по молекуле адгезии ICAM-1 При исследовании числа клеток, экспрессирующих противовоспалительные цитокины, установлено двукратное повышение числа ИФ- γ позитивных клеток, достоверное увеличение числа CD4+IL-2 и CD4+IL-4 цитокинпозитивных лимфоцитов (рис 5) Однако эти показатели были

ниже по сравнению с аналогичными данными, полученными у больных II группы.

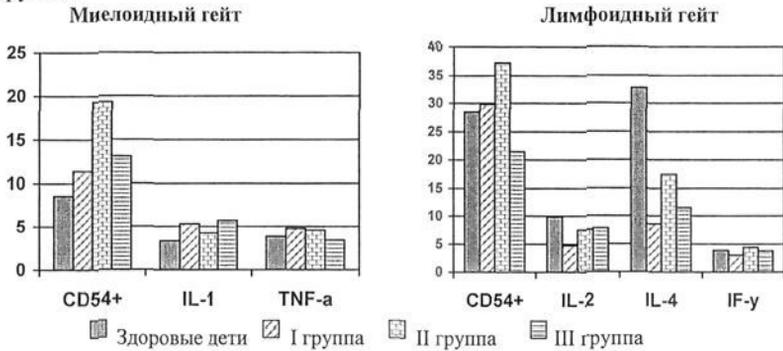


Рис. 5. Индуцированная экспрессия про- и противовоспалительных цитокинов у больных с сочетанной травмой после лечения (%)

Следовательно, изучение формирования противовоспалительных механизмов защиты у больных с сочетанной травмой, полученной в разных условиях показало, что у пациентов с сочетанной травмой, полученной в мирное время в условиях дорожно-транспортного происшествия, подчиняется общебиологическим закономерностям формирования противовоспалительной реакции и имеет более благоприятное течение на фоне введения иммуномодулирующего препарата – рекомбинантного интерлейкина –2. У детей, получивших минно-взрывную травму на фоне дистресса, формирование противовоспалительных реакций происходит медленно, но подчиняется основным иммунологическим законам. Такое различие в формировании реакций адаптивного иммунитета повлекло за собой и нарушение формирования реакций клеточного и гуморального иммунитета, что нашло подтверждение при исследовании иммунного статуса больных с сочетанной травмой.

После проведенной терапии у больных I группы, получавших стандартную терапию, число CD3+ лимфоцитов не претерпело достоверных изменений как в относительном, так и в абсолютном значении по сравнению с данными, полученными до лечения и достоверно отличались от показателей здоровых детей. Также не было зарегистрировано достоверных изменений числа CD4+, Th1, Th2, CD8+ лимфоцитов. Однако следует отметить повышение числа CD16+ клеток на 22%, что свидетельствует о повышении цитотоксической функции клеток, направленной на борьбу с чужеродными клетками и антигенами. Отмечается повышение числа рецепторов к ИЛ-2 (на 29,5%), что может свидетельствовать о начале перестройки иммунного ответа в сторону усиления хелперной функции лимфоцитов. Число CD19+ лимфоцитов и маркёров поздней активации HLA-DR также не претерпело достоверных изменений. Необходимо отметить повышение индекса НСТ, что

свидетельствует о восстановлении функции фагоцитов, способствующих инициации иммунологических реакций (рис.6).

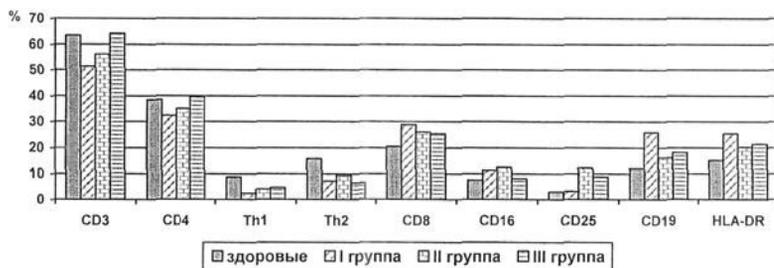


Рис. 6. Показатели клеточного иммунитета у больных с сочетанной травмой после лечения.

У больных второй группы, получавших комплексную терапию, включающую рекомбинантный интерлейкин-2, отмечается достоверное увеличение относительного числа CD3+ и CD4+ лимфоцитов по сравнению с результатами, полученными до лечения и результатами первой группы. Также на фоне введения ронколейкина отмечено пятикратное повышение рецепторов к ИЛ-2, что привело к достоверному повышению числа Th1 и Th2 клеток. Число CD8+ лимфоцитов практически не изменилось, а CD16+ имело достоверную тенденцию к увеличению ($12,5 \pm 0,61\%$). Отмечено снижение числа CD19+ лимфоцитов и HLA-DR+ клеток, что свидетельствует о восстановлении функции В-лимфоцитов и было подтверждено при исследовании уровня иммуноглобулинов. Отмечается также нормализация НСТ индекса.

У больных третьей группы, получивших минно-взрывную травму на фоне патологического стресса, после проведенного комплексного лечения с включением рекомбинантного интерлейкина-2 отмечается выраженная положительная динамика по показателям как клеточного, так и гуморального иммунитета. Так, на 30% увеличилось как относительное, так и абсолютное число CD3+ лимфоцитов, не отличаясь от показателей, полученных у здоровых детей. Также выявлено достоверное увеличение числа CD4+ лимфоцитов. Восьмикратное повышение числа рецепторов к ИЛ-2 (CD25+) сопровождалось достоверным увеличением числа Th1 и Th2 лимфоцитов, однако в цифровом выражении они оказались ниже, чем у здоровых детей. Выявлено увеличение числа CD8+ лимфоцитов, что свидетельствует об активации цитотоксической функции лимфоцитов, в то время как число CD16+ клеток имело уже тенденцию к снижению. Выявлено снижение числа активированных В-лимфоцитов. Необходимо отметить, что индекс НСТ хотя и повысился, но не достиг показателей здоровых детей, что свидетельствует о сохранении нарушений на уровне фагоцитарного звена иммунитета.

Таким образом, включение ронколейкина оказывало непосредственное воздействие на показатели клеточного иммунитета, а именно CD4+ и CD3+ клетки, усиливая Th1 и Th2 ответ, нормализуя субпопуляционный состав Т- и В-лимфоцитов и не оказывало существенного влияния на фагоцитарное звено иммунитета, что может быть обусловлено не только тяжестью патологического процесса, но и длительной дистрессовой реакцией, на что указывают многочисленные исследования российских и зарубежных ученых

При исследовании показателей гуморального иммунитета у больных с сочетанной травмой было установлено, что у пациентов с травмой, полученной в дорожно-транспортном происшествии, отмечалось снижение уровня IgG и IgA. После традиционного лечения у детей отмечается тенденция к нарастанию уровня IgG и IgA. Уровень IgM не претерпевал достоверных изменений. Отмечено нарастание иммунных комплексов, обусловленных как самой травмой, в результате чего происходит массивный выброс антигенов, которые связываются в специфические иммунные комплексы, так и образованием новых ЦИК.

У больных второй группы, в комплексную программу лечения которых входил рекомбинантный ИЛ-2, выявлено достоверное увеличение всех классов иммуноглобулинов по сравнению с данными, полученными до лечения, что наряду с повышением уровня ЦИК соответствует адекватной картине развития защитных реакций по гуморальному типу.

У детей с минно-взрывной травмой, полученной на фоне патологического стресса (III группа) после проведенного лечения с включением ронколейкина выявлено достоверное повышение уровня IgM, превышающего контрольные исследования. Уровень остальных классов иммуноглобулинов имел четкую тенденцию к повышению, однако не достигал значений, полученных у здоровых детей.

Таким образом, проведенное исследование показателей гуморального иммунитета выявило четкую эффективность использования рекомбинантного интерлейкина 2 в комплексной схеме лечения больных с сочетанной травмой, полученной как в дорожно-транспортном происшествии, так и в условиях террористического акта.

Заключая настоящее исследование, необходимо отметить, что у детей, получивших сочетанную травму как в условиях дорожно-транспортного происшествия, так и террористического акта, развивается системный воспалительный ответ в генезе которого ведущую роль играет система адаптивного иммунитета. В проведенном исследовании показано, что у детей с СЧТ возникают дисрегуляторные нарушения, обусловленные травматическим воздействием, влекущим за собой нарушение системы гомеостаза. Прежде всего нарушается выработка провоспалительных цитокинов (усиление синтеза ФНО- α на фоне низкой продукции ИЛ-1), снижение синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИФ- γ) и молекулы межклеточного взаимодействия, синтезируемой клетками макрофагального ряда и усиление – лимфоидного. Снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета и перераспределение

иммунорегуляторных субпопуляций в большей степени были обусловлены черепно-мозговой травмой, повреждением срединных структур головного мозга, отвечающих за выраженность иммунных процессов в организме, а у детей с минно-взрывным поражением и дистресс синдромом. Кроме того, развитие гипоксии усугубляло возникшие нарушения. Введение в комплексную программу лечения детей с СЧТ рекомбинантного ИЛ-2 способствовало восстановлению иммунорегуляторных функций за счет влияния ИЛ-2 не только на усиление специфического иммунного ответа и восстановления каскадности цитокинового профиля, но и за счет его непосредственного влияния на центральное регуляторное звено

ВЫВОДЫ.

1 У больных с сочетанной травмой, полученной в результате дорожно-транспортного происшествия или террористического акта, отмечалась черепно-мозговая травма, сочетавшаяся с поражением опорно-двигательного аппарата (50%-60%) или поражением органов грудной (25%-40%) и брюшной полости (16,7% - 40%). Среди форм ЧМТ чаще регистрировались ушиб головного мозга средней (41,7%-80%) или тяжелой степени (33,3%-50%). Наиболее тяжелые формы ЧМТ выявлены у больных, получивших сочетанную травму в условиях террористического акта

2 У больных с сочетанной травмой установлено нарушение адаптационных возможностей организма, зависящее от тяжести патологического процесса и дискордантность выработки цитокинов. Исследование межклеточного взаимодействия у больных с сочетанной травмой, полученной в результате дорожно-транспортного происшествия, не выявило достоверного изменения числа CD14+CD54+ клеток, а у больных, получивших сочетанную травму в условиях террористического акта – снижение их числа на 46,7%. Установлено усиление межклеточного взаимодействия клеток лимфоидного ряда у больных, получивших сочетанную травму в дорожно-транспортном происшествии

3 При исследовании числа цитокин-позитивных клеток у больных с сочетанной травмой, полученной в дорожно-транспортном происшествии, выявлено достоверное повышение TNF- α -позитивных клеток на 47%. Число ИЛ-1 позитивных CD14+ клеток оказалось сниженным на 24,5% по сравнению со здоровыми детьми. У пациентов, получивших минно-взрывную травму, число TNF- α -позитивных клеток не претерпело достоверных изменений, а число ИЛ-1 позитивных клеток снизилось на 48,9% по сравнению с детьми контрольной группы

4 Выявлено достоверное снижение синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИФ- γ) у пациентов, получивших сочетанную травму как в условиях дорожно-транспортного происшествия, так и террористического акта

5 У больных с сочетанной травмой установлено снижение числа Т-лимфоцитов преимущественно за счет CD4+ (Th1, Th2) и CD25+ лимфоцитов, повышение числа цитотоксических (CD8+) лимфоцитов и активированных В-лимфоцитов, нарушение фагоцитарной активности

клеток Показатели гуморального иммунитета не претерпевали достоверных изменений у детей, получивших сочетанную травму в дорожно-транспортном происшествии, и были достоверно сниженными у больных с сочетанной травмой, полученной в условиях террористического акта

6 У больных с сочетанной травмой включение рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексную программу лечения обусловило более быстрое переключение синтеза цитокинов с провоспалительных на противовоспалительные и усиление экспрессии молекулы адгезии ICAM-1 по сравнению с детьми, получившими стандартную терапию У пациентов с минно-взрывной травмой, несмотря на достоверное увеличение числа CD4+IL-2, CD4+IL-4, CD4+INF- γ клеток, сохраняется нарушение адаптивных реакций организма

7 Комплексная программа лечения с включением рекомбинантного ИЛ-2 способствовала восстановлению иммунного статуса пациентов, увеличению числа CD3+, CD4+, Th1, Th2 лимфоцитов, значительному повышению CD25+клеток и улучшению показателей гуморального иммунитета

8 После проведенного лечения с включением рекомбинантного ИЛ-2 у больных с сочетанной травмой отмечалось более быстрое восстановление сознания, снижение частоты возникновения инфекционных осложнений, улучшение показателей гемодинамики, восстановление функциональной деятельности различных органов и сокращение сроков пребывания больных в стационаре по сравнению с детьми, получившими стандартную терапию

9 Рекомбинантный ИЛ-2 у больных с сочетанной травмой оказывал иммуномодулирующее действие, направленное на восстановление показателей адаптивного иммунитета, наиболее выраженное у больных с травмой, полученной в дорожно-транспортном происшествии У больных с минно-взрывной травмой, которой предшествовал длительный психо-эмоциональный стресс, восстановление исследуемых показателей было менее значимым, что обусловлено тяжестью повреждения, дистресс синдромом и нарушением центрального регуляторного звена

Практические рекомендации.

1 В комплексную терапию больных с минно-взрывной и сочетанной травмой, полученной в мирных условиях, рекомендуется включение рекомбинантного ИЛ-2 (ронколейкина) для достижения быстрой клинико-лабораторной ремиссии

2 Ронколейкин рекомендуется вводить 1 раз в сутки в дозе 0,25-0,5 мг капельно в течение 4-6 часов (со скоростью 1-2 мл в мин) Для приготовления инфузионного раствора содержимое ампулы переносят в 200 мл изотонического раствора хлорида натрия Для предотвращения потери биологической активности к раствору препарата необходимо добавить 4-6 мл 10% раствора человеческого сывороточного альбумина Ронколейкин вводят трехкратно с интервалом 48 часов

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1 Павленко В Л, Зотова В В, Женило В М, Бортникова О Г Цитокиновая терапия рекомбинантным ИЛ-2 у детей с сочетанной минно-взрывной травмой в условиях террористического акта // Медицинская иммунология – 2005 – т 7 – С 317-320

2 Павленко В Л, Женило В М, Зотова В В, Шаршов Ф Г, Ядрышникова Г Н, Расторгуев Э Е, Болдырева Н Б Иммуномодулирующая терапия у детей с сочетанной минно-взрывной травмой В сб «Оптимизация деятельности детских стационаров в условиях реформирования здравоохранения» – Ростов-на-Дону, 2005 – С 84-85

3 Павленко В Л Оптимизация лечения детей с сочетанной травмой // Труды Юбилейной конференции Федерации анестезиологов и реаниматологов ЮФО – Ростов-на-Дону, 2005 – С 123

4 Павленко В Л, Женило В М, Шаршов Ф Г, Ядрышникова Г Н, Дитор М П, Бондарева М, Киселева Л В, Ефремова Е Ф Ронколейкин в комплексной терапии у детей с сочетанной травмой // Материалы научно- практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии и дерматологии» – 2005 – Орел С 51-52

5 Павленко В Л Использование рекомбинантного ИЛ-2 у детей с сочетанной минно-взрывной травмой // Материалы научно-практической конференции «Иммунитет и болезни детского возраста «органные» и «системные» принципы диагностики, терапии и профилактики» - 2-4 октября М, 2006 – С 48

6 Зотова В В, Павленко В Л Значение психоэмоционального стресса в генезе иммунных нарушений у детей с сочетанной травмой, полученной в условиях террористического акта и в результате дорожно-транспортного происшествия // Патогенез-2006 -№1 – С 51-52

7 Павленко В Л, Бабич И И, Расторгуев Э Е Нейрохирургическая помощь детям, пострадавшим в результате Беслановской трагедии в условиях детской многопрофильной больницы г Ростов-на-Дону Ближайшие и отдаленные результаты // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» – М, 2006 – т 1-2 – С 3-5

Список используемых сокращений

ИЛ (IL) – интерлейкин

ИФ - интерферон

СЧТ – сочетанная травма

ФНО (TNF) – фактор некроза опухоли

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЦК - цитокины

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ICAM1(CD54+) – молекула суперсемейства иммуноглобулинов

IgG, IgA, IgM – иммуноглобулины основных классов

NK – натуральные киллеры

PO₂ – парциальное давление кислорода

PCO₂ – парциальное давление углекислого газа

SO₂ (SAT) – сатурация крови

Th (Th₀, Th₁, Th₂) – Т-хелперы (нулевые, 1 и 2 порядка)

Печать цифровая Бумага офсетная Гарнитура «Таймс»

Формат 60x84/16 Объем 1,0 уч -изд -л

Заказ № 74 Тираж 100 экз

Отпечатано в КМЦ «КОПИЦЕНТР»

344006, г Ростов-на-Дону, ул Суворова, 19, тел 247-34-88
