

УДК 614.8 + 616-001

## МЕХАНИЗМЫ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ, ОСЛОЖНЕННОЙ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, У ПОСТРАДАВШИХ В ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНЫХ ПРОИСШЕСТВИЯХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ В АНАМНЕЗЕ

<sup>1</sup>Фирсов С.А., <sup>2</sup>Матвеев Р.П.

<sup>1</sup>Центр травматологии и ортопедии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль» ОАО РЖД, Ярославль, e-mail: serg375@yandex.ru;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск, e-mail: Natali.RM@mail.ru

Проведено исследование регуляторно-клеточных и гуморальных механизмов иммунного ответа в патогенезе травматической болезни, осложненной пневмонией, в зависимости от злоупотребления алкоголем в анамнезе. Обследованы 62 пациента с сочетанной черепно-мозговой и скелетной травмой, осложненной нозокомиальной пневмонией, из них 30 человек с алкогольными проблемами. Возраст обследованных больных от 28 до 50 лет, мужского пола, в среднем  $34 \pm 1,6$  года. Длительность развития нозокомиальной пневмонии составила в среднем 48,2 часа при колебаниях от 48 до 96 часов. Исследован иммунный статус на момент развития нозокомиальной пневмонии и в динамике проводимой терапии в зависимости от алкогольного отягощения. Показано, что иммунодефицитное состояние, характерное для лиц с сочетанной черепно-мозговой и скелетной травмой, отягощенной алкогольным потреблением, проявляется не только недостаточностью в гуморальном звене иммунной системы и выражается в значимом снижении уровней иммуноглобулинов, но и недостаточностью клеточного звена иммунитета.

**Ключевые слова:** травматическая болезнь, дорожно-транспортный травматизм, сочетанная черепно-мозговая и скелетная травма, ассоциированная с алкогольным потреблением, иммунный статус, нозокомиальная пневмония

## MECHANISMS OF IMMUNE RESPONSE IN TRAUMATIC DISEASE COMPLICATED BY NOSOCOMIAL PNEUMONIA, HAVE THE VICTIMS OF ROAD TRAFFIC ACCIDENTS, DEPENDING ON ALCOHOL ABUSE HISTORY

<sup>1</sup>Firsov S.A., <sup>2</sup>Matveev R.P.

<sup>1</sup>Center of Traumatology and Orthopedics of Itinerary Affiliated Hospital of JSC Russian Railways, Yaroslavl, e-mail: serg375@yandex.ru;

<sup>2</sup>North State Medical University, Arhangelsk, e-mail: Natali.RM@mail.ru

A study of regulatory and cellular and humoral immune response mechanisms in the pathogenesis of combined craniocerebral and skeletal injury complicated by pneumonia, according to a history of alcohol problems. The study included 62 patients with combined craniocerebral and skeletal injury complicated by nosocomial pneumonia, including 30 people with alcohol problems. Age examinees of 28 to 50 years old, male, an average of  $34 \pm 1,6$  years. Duration of nosocomial pneumonia averaged 48,2 hours with fluctuations from 48 to 96 hours. Investigated the immune status at the time of development of nosocomial pneumonia and in the dynamics of therapy, depending on the complication of alcohol. It is shown that immunodeficiency characteristic of individuals with combined cranial and skeletal trauma, burdened by alcohol consumption, failure is manifested not only in the humoral immune system, and is expressed in a significant decrease in the levels of immunoglobulins, but in the failure of cellular immunity.

**Keywords:** traumatic illness, road traffic injuries, combined craniocerebral and skeletal injury associated with alcohol consumption, immune status, nosocomial pneumonia

Проблема совершенствования системы медицинского обеспечения пострадавших в чрезвычайных ситуациях при сочетанных черепно-мозговых и скелетных травмах (СЧМСТ) не теряет своей актуальности в связи со сложностью и непредсказуемостью повреждений [1, 2, 4–6]. Кроме того, по нашим данным, практически у половины пострадавших выявляется алкогольное опьянение разной степени выраженности или алкоголизм в анамнезе [3]. Период реабилитации при сочетанных черепно-мозговых и скелетных травмах нередко осложня-

ется нозокомиальной пневмонией, при этом данное осложнение чаще встречается у лиц, злоупотребляющих алкоголем или получивших травму в состоянии тяжелого алкогольного опьянения. Так, в наших наблюдениях течение травматической болезни осложнилось нозокомиальной пневмонией у лиц без наличия алкогольных проблем в 32% случаев, а у лиц с указанием на злоупотребление алкоголем в анамнезе – в 56% случаев при равной степени тяжести травмы, что статистически достоверно при  $p < 0,001$ . При этом течение пневмонии было более за-

тяжным у лиц с алкогольными проблемами, что предположительно может быть связано с дисфункцией иммунных механизмов, сформированных на почве алкогольного злоупотребления.

**Целью исследования** было рассмотрение роли регуляторно-клеточных и гуморальных механизмов иммунного ответа в патогенезе СЧМСТ, осложненной пневмонией, в зависимости от злоупотребления алкоголем в анамнезе.

### Материал и методы исследования

В исследование были включены 62 пациента с травматической болезнью вследствие СЧМСТ, осложненной нозокомиальной пневмонией. Возраст обследованных больных от 28 до 50 лет, в среднем  $34 \pm 1,6$  года. Длительность развития нозокомиальной пневмонии составила в среднем 48,2 часа при колебаниях от 48 до 96 часов. Все пациенты были мужского пола.

Контрольную группу составили 80 здоровых доноров-мужчин, обследованных в отделении переливания крови и признанных практически здоровыми. Возраст доноров колебался, от 31 до 54 лет, составляя в среднем  $42,4 \pm 2,1$  г.

В зависимости от наличия алкогольных проблем в анамнезе были сформированы 2 группы:

1 группа – сочетание черепно-мозговой и скелетной травмы (СЧМСТ) – 32 пациента;

2 группа – сочетание черепно-мозговой и скелетной травмы с алкогольными проблемами в анамнезе (СЧМСТ + АА) и положительными биохимическими маркерами алкогольного потребления – 30 пациентов.

Резерв здоровья оценивался у больных на момент поступления в клинику, а также при постановке диагноза «нозокомиальная пневмония» по системе APACHE-II (Acute Physiological Chronic Health Evolution – шкала оценки острых и хронических изме-

нений), а также система SOFA (Sepsis – related Organ Failure Assessments или Score Sequential Organ Failure Assessment – шкала оценки степени полиорганной недостаточности, основных систем организма).

Определение уровня иммунорегуляторных клеточных субпопуляций: CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 и CD95. Оценка иммунного статуса включала определение относительного и абсолютного содержания различных субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитофлюориметрии (FACScan, Becton Dickinson) с помощью моноклональных антител (ТОО «Сорбент», Москва). Забор крови осуществлялся при поступлении больного в стационар (1 исследование), на 3 сутки (2 исследование), на 7 сутки (3 исследование) и на 14 сутки (4 исследование) проводимой терапии.

Статистическая обработка полученного материала осуществлялась на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ Stat Soft Statistica 6.0, 2000.

### Результаты исследования и их обсуждение

Изучение иммунологического статуса больных необходимо проводить с учетом как гуморального, так и клеточного звена иммунной системы, в связи с чем было исследовано состояние субпопуляционного звена клеточного иммунитета, у больных с СЧМСТ, в дальнейшем осложнившейся нозокомиальной пневмонией, в зависимости от алкогольного потребления в анамнезе. Проводилось исследование динамики изменения уровня иммунорегуляторных клеток CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 и CD95 на фоне проводимого лечения. Исследования проводилось на момент развития нозокомиальной пневмонии, на 7 сутки и на 14 сутки проводимой терапии (табл. 1).

**Таблица 1**

Динамика изменения уровней субпопуляционного состава клеточного звена иммунитета на фоне проводимой терапии

Показатели		Контрольная группа	На момент развития нозокомиальной пневмонии	7 сутки	14 сутки
CD 3 Кл/мкл	1 группа	$73,4 \pm 1,7$	$78,5 \pm 3,3^*$	$80,4 \pm 1,7^*$	$75,4 \pm 1,7^*$
	2 группа		$68,3 \pm 3,2^*$	$55,1 \pm 1,5^*$	$57,4 \pm 1,2^*$
CD 4 Кл/мкл	1 группа	$40,4 \pm 2,4$	$47,2 \pm 1,2^*$	$48,5 \pm 1,6$	$43,3 \pm 1,3^*$
	2 группа		$35,8 \pm 1,3$	$22,4 \pm 1,2^*$	$25,5 \pm 1,5^*$
CD 8 Кл/мкл	1 группа	$24,8 \pm 1,4$	$29,8 \pm 2,2^*$	$32,7 \pm 4,1$	$25,3 \pm 1,7^*$
	2 группа		$20,3 \pm 3,2^*$	$14,8 \pm 1,3^*$	$16,4 \pm 1,3^*$
CD 16 Кл/мкл	1 группа	$13,6 \pm 1,3$	$18,9 \pm 1,2^*$	$19,6 \pm 1,1^*$	$14,2 \pm 1,1^*$
	2 группа		$10,8 \pm 1,2^*$	$8,2 \pm 2,1^*$	$9,3 \pm 1,0^*$
CD 19 Кл/мкл	1 группа	$9,8 \pm 0,7$	$13,8 \pm 1,4^*$	$14,9 \pm 1,4^*$	$10,2 \pm 1,3^*$
	2 группа		$7,6 \pm 1,7^*$	$5,4 \pm 1,4^*$	$6,5 \pm 1,4^*$
CD 95 Кл/мкл	1 группа	$0,9 \pm 0,01$	$1,3 \pm 0,3^*$	$1,6 \pm 0,4^*$	$1,1 \pm 1,9^*$
	2 группа		$0,7 \pm 0,1^*$	$0,4 \pm 0,1^*$	$0,5 \pm 1,3^*$

Примечание. \* –  $P < 0,05$  по сравнению с контрольными значениями.

К 7 суткам проводимой терапии наблюдались различные изменения показателя CD3 в 1 группе до  $80,4 \pm 1,7$  кл/мкл, ( $P < 0,05$ ). Во 2 группе уровень данного показателя составил  $55,1 \pm 1,5$  кл/мкл ( $P < 0,05$ ). К 14 суткам проводимой терапии отмечалось снижение уровня CD3 в 1 группе до  $75,4 \pm 1,7$  кл/мкл, тогда как во 2 группе отмечалось небольшое увеличение данного показателя до  $57,4 \pm 1,2$  ( $P < 0,05$ ).

Анализ результатов исследования динамики изменения уровня CD4 хелперной субпопуляции выявил высокий уровень данного показателя на момент развития нозокомиальной пневмонии в группе 1 и некоторое повышение на 7 сутки терапии, затем снижение на 14 сутки, не достигающее, однако, контрольных значений. Во 2 группе уровень CD4 изначально был снижен, на 7 сутки произошло еще большее достоверное его снижение, до  $22,4 \pm 1,2$  кл/мкл ( $P < 0,05$ ), и незначительное повышение на 14 сутки. На 14 сутки проводимой терапии уровень CD4 у больных 1 и 2 группы достоверно различался ( $P < 0,05$ ).

На момент развития нозокомиальной пневмонии у больных с СЧМСТ 1 группы уровень CD8 клеток диагностировался выше контрольных значений, а у больных 2 группы – ниже контрольных значений. На фоне проводимой терапии к 7 суткам отмечалось незначительное повышение уровня CD8 клеток в группе 1 и дальнейшее снижение данного показателя в группе 2. Так, в 1 группе уровень CD8 клеток составил  $32,7 \pm 4,1$  кл/мкл, во 2 группе произошло снижение до  $14,8 \pm 1,3$  кл/мкл.

К 14 суткам проводимой терапии отмечается снижение уровня CD8 клеток, но не до контрольных значений. В 1 группе уровень CD8 клеток составил  $25,3 \pm 1,7$  кл/мкл, во 2 группе отмечалось небольшое повышение до  $16,4 \pm 1,3$  кл/мкл.

При анализе табл. 1 видно, что на момент развития нозокомиальной пневмонии уровень CD16 клеток превышал контрольные значения в группе 1, а в группе 2 отмечалось снижение данного показателя по сравнению с контрольными значениями. На фоне проводимой терапии к 7 суткам произошло повышение уровня CD16 клеток в группе 1, до  $19,6 \pm 1,1$  кл/мкл, во 2 группе данный показатель снизился до  $8,2 \pm 2,1$  кл/мкл.

К 14 суткам проводимой терапии в группах больных с СЧМСТ без АА отмечалось достоверное снижение данного показателя. В 1 группе до  $14,2 \pm 1,1$  кл/мкл, во 2 группе отмечалось незначительное повышение данного показателя до  $9,3 \pm 1,0$  кл/мкл.

При анализе табл. 1 видно, что уровень CD19 клеток на момент развития нозокоми-

альной пневмонии достоверно превышает контрольные значения, а во 2 группе больных происходит понижение в 0,7 раза.

На фоне проводимой терапии к 7 суткам отмечалось некоторое повышение уровня CD19 клеток по сравнению с исходными показателями. Так, в 1 группе уровень CD19 клеток повысился до  $14,9 \pm 1,4$  кл/мкл, во 2 группе произошло снижение данного показателя до  $5,4 \pm 1,4$  кл/мкл.

К 14 суткам проводимой терапии произошло достоверное снижение уровня CD19 клеток, но не до контрольных значений. Так, в 1 группе уровень CD19 снизился до  $10,2 \pm 1,3$  кл/мкл, во 2 группе отмечалось незначительное повышение до  $6,5 \pm 1,4$  кл/мкл.

При исследовании уровня CD95 клеток на момент развития нозокомиальной пневмонии отмечено некоторое повышение данного показателя у больных 1 группы и снижение во 2 группе. К 7 суткам проводимой терапии произошло незначительное достоверное повышение уровня CD95 клеток, причем больше в 1 группе. В 1 группе уровень CD95 клеток вырос до  $1,6 \pm 0,4$  кл/мкл, во 2 группе произошло снижение до  $0,4 \pm 0,1$  кл/мкл. К 14 суткам проводимой терапии отмечено снижение уровня CD95 клеток по сравнению с 7 сутками у больных группы 1 и незначительное повышение данного показателя у больных 2 группы. Так, в 1 группе уровень CD95 клеток снизился до  $1,1 \pm 1,9$  кл/мкл. Во 2 группе уровень показателя незначительно возрос до  $0,5 \pm 1,3$  кл/мкл.

Для исследования гуморального звена иммунной системы проводилось определение содержания IgA, IgM и IgG.

Как видно из табл. 2, к 7 суткам проводимой терапии уровень IgA достоверно повысился по сравнению с контрольными значениями в 1 группе в 5,7 раза до  $10,3 \pm 0,7$  г/л ( $P < 0,05$ ). Во 2 группе произошло снижение в 0,6 раз, что составило  $0,7 \pm 1,3$  г/л ( $P < 0,05$ ) (табл. 2).

По-видимому, такое значительное повышение уровня IgA в группе 1 к 7 суткам связано с фазностью антителообразования, необходимой для достаточной защиты организма, а также с тем, что IgA в основном синтезируется В-лимфоцитами лимфоидной ткани слизистых оболочек.

К 14 суткам произошло достоверное снижение уровня IgA в 1 группе, но не до контрольных значений ( $P < 0,05$ ). Так, в 1 группе уровень IgA снизился до  $4,1 \pm 0,6$  г/л, а во второй группе отмечено незначительное повышение до  $0,9 \pm 0,4$  г/л. Следует отметить, что у больных с СЧМСТ без АА уровень IgA более повышается к 7 суткам, что является достаточным для полноценного иммунного ответа.

**Таблица 2**

Динамика изменения уровня антителообразования на фоне проводимой терапии

Показатели		Контр. группа	На момент развития нозокомиальной пневмонии	7 сутки	14 сутки
Ig A г/л	1 группа	1,8 ± 0,16	1,8 ± 0,5*	10,3 ± 0,7*	4,1 ± 0,6*
	2 группа		1,1 ± 0,5*	0,7 ± 1,3*	0,9 ± 0,4*
Ig M г/л	1 группа	0,8 ± 0,07	2,7 ± 0,3*	2,9 ± 0,2*	2,7 ± 0,5*
	2 группа		0,4 ± 0,2*	0,2 ± 0,3*	0,3 ± 0,2
Ig G г/л	1 группа	14,6 ± 4,4	16,6 ± 1,7	19,6 ± 1,3*	13,8 ± 1,5
	2 группа		11,8 ± 1,7*	9,2 ± 1,7*	10,2 ± 1,3*

Примечание. \* – P < 0,05 по сравнению с контрольными значениями.

При исследовании содержания IgM на момент развития нозокомиальной пневмонии отмечается достоверное повышение его уровня в 1 группе, а у больных 2 группы отмечается понижение данного показателя (P < 0,05). Так, в 1 группе содержание IgM составило 2,7 ± 0,3 г/л, во 2 группе – 0,4 ± 0,2 г/л. В 1 группе к 7 суткам проводимой терапии уровень IgM достоверно повысился до 2,9 ± 0,2 г/л, а к 14 суткам произошло снижение до 2,7 ± 0,5 г/л (P < 0,05). Во 2 группе к 7 суткам проводимой терапии уровень IgM достоверно снизился до 0,2 ± 0,3 г/л (P < 0,05), а к 14 суткам произошло незначительное повышение до 0,3 ± 0,2 г/л.

Уровень IgM существенно более низкий у больных с СЧМСТ + АА, причем нормализация уровня IgM до контрольных значений к 14 суткам не происходит в обеих группах.

К 7 суткам уровень IgG в 1 группе достоверно вырос в 1,2 раза, во 2 группе произошло снижение данного показателя в 0,8 раз по сравнению с контрольными значениями (P < 0,05). Рост уровня IgG значительно выше в группах больных с СЧМСТ без АА. На фоне проводимой терапии к 14 суткам происходило снижение уровня IgG до контрольных значений в 1 группе больных. Во 2 группе происходило незначительное повышение уровня IgG к 14 суткам, но до контрольных значений не происходило (P < 0,05). Уровень IgG к 14 суткам во 2 группе составил 10,2 ± 1,3 г/л.

Суммируя результаты исследования динамики изменения уровней IgA, IgM и IgG, можно говорить о том, что на уровень достаточного антителообразования, необходимого для эффективной защиты организма от

развившейся нозокомиальной пневмонии, отрицательно влияет алкоголизация в анамнезе травмированного пациента.

### Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что иммунодефицитное состояние, характерное для лиц с травматической болезнью, отягощенной алкогольным потреблением, проявляется не только недостаточностью в гуморальном звене иммунной системы и выражается в значимом снижении уровней иммуноглобулинов, но и недостаточностью клеточного звена иммунитета.

Полученные данные позволяют предположить, что патогенетические механизмы у лиц, получивших сочетанную травму, отличаются в зависимости от алкогольного отягощения, что накладывает отпечаток на клиническое течение и обуславливает необходимость дифференцированного терапевтического подхода.

### Список литературы

1. Козлов В.К., Профиль цитокинов у пострадавших с политравмой в динамике посттравматического периода / В.К. Козлов, И.Р. Малыш // Вестн. Рос. Воен.- мед. акад. – 2006. – № 1 (15). – С. 76–80.
2. Матвеев Р.П. Летальность при множественной и сочетанной травме: обстоятельства и механизм травм, причины и пути снижения летальных исходов // Экология человека. – 2008. – № 4. – С. 46–50.
3. Повреждения при дорожно-транспортных происшествиях и их последствия: нерешенные вопросы, ошибки и осложнения: материалы II Московского конгресса травматологов и ортопедов. – М., 2011.
4. Островский В.К., Машенко А.В., Янголенко Д.В., Макаров С.В. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях // Клини. лаб. диагностика. – 2006. – № 6. – С. 50–53.

5. Фирсов С.А. Сочетанные черепно-мозговые и скелетные травмы, полученные в состоянии алкогольного опьянения // Международный научный журнал «Мир науки, культуры, образования» – 2012 – № 6, ч. 2. – С. 245–249.

6. Шуматова Т.А., Шуматов В.Б., Маркелов Е.В. и др. Роль оксида и цитокинов в развитии синдрома острого повреждения легких // Вестник интенсивной терапии. – 2010. – № 1. – С. 15–19.

### References

1. Kozlov V.K., Profil' citokinov u postradavshih s politravmoj v dinamike posttraumaticeskogo perioda / V.K. Kozlov, I.R. Malyshev // Vestn. Ros. Voen.- med. akad. 2006. no. 1 (15). pp. 76–80.

2. Matveev R.P. Letal'nost' pri mnozhestvennoj i sochetannoj travme: obstojatel'stva i mehanizm travm, prichiny i puti snizhenija letal'nyh ishodov // Jekologija cheloveka. 2008. no. 4. pp. 46–50.

3. Materialy II Moskovskogo kongressa travmatologov i ortopedov «Povrezhdenija pri dorozhno-transportnyh proisshestvijah i ih posledstvija: nereshennye voprosy, oshibki i oslozhenija». Moskva, 2011.

4. Ostrovskij V.K., Mashhenko A.V., Jangolenko D.V., Markarov S.V. Pokazateli krovi i lejkocitarnogo indeksa intoksikacii v ocenke tjazhesti i opredelenii prognoza pri vospalitel'nyh, gnojnyh i gnojno-destruktivnyh zabolevanijah // Klin. lab. diagnostika. 2006. no. 6. pp. 50–53.

5. Firsov S.A. Sochetannye cherepno-mozgovye i skeletnye travmy, poluchennye v sostojanii alkohol'nogo op'janenija // Mezhdunarodnyj nauchnyj zhurnal «Mir nauki, kul'tury, obrazovanija» 2012 no. 6, ch. 2. pp. 245–249.

6. Shumatova T.A., Shumatov V.B., Markelov E.V. i dr. Rol' oksida i citokinov v razvitii sindroma ostrogo povrezhdenija legkih // Vestnik intensivnoj terapii. 2010. no. 1. pp. 15–19.

### Рецензенты:

Черепкова Е.В., д.м.н., научный сотрудник, ФГБУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины» СО РАМН, г. Новосибирск;

Хаснулин В.И., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 25.12.2014.