

УДК 616.715+616.831]-001-08+615.37

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО—МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

И. Ш. Магеррамбеги, В. С. Мирзоева

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Республика Азербайджан

## COMPARATIVE ESTIMATION OF EFFECTIVENESS OF THE COMBINED IMMUNOCORRECTION IN PATIENTS, SUFFERING SEVERE CRANIOCEREBRAL TRAUMA

I. Sh. Magerrambeyli, V. S. Mirzoyeva

**В** настоящее время установлено, что при ЧМТ возникают значительные изменения иммунного статуса организма пострадавших [1, 2], что обуславливает гнойно—септические осложнения [3, 4]. В связи с этим необходим поиск рациональных и безопасных методов иммунокоррекции при ЧМТ.

По данным литературы, применяемые в настоящее время методы иммунотерапии (моноклональная терапия, эфферентная терапия и др.) полностью не решают проблему устранения иммунных нарушений при тяжелой ЧМТ [2, 5], что является основанием для поиска более эффективных методов иммунокоррекции.

Целью работы явилась сравнительная оценка клинической эффективности различных схем иммунокоррекции при тяжелой ЧМТ, в частности, медикаментозной (иммунофан), эфферентной моноклональной иммунокоррекции (ВЛОК) и двухкомпонентной иммунокоррекции (в виде их комбинированного применения).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы результаты лечения 106 пострадавших с тяжелой ЧМТ, госпитализированных в реанимационное отделение Клинического медицинского центра г. Баку в 2008 — 2009 гг. в сроки 1 — 1,5 ч после травмы в состоянии выраженной декомпенсации (степень нарушения сознания по шкале ком Глаз-

го менее 8 баллов). Возраст пострадавших в среднем ( $43 \pm 5$ ) лет. Мужчин — 69 (65%), женщин — 37 (35%). Тяжелая открытая ЧМТ отмечена в 27,4% наблюдений, закрытая — в 72,6%, хирургическое лечение проведено в 11,4%, консервативное — в 88,6%. Всем пострадавшим после госпитализации проводили СИТ (стабилизация газообмена, нормализация системной гемодинамики,

корректирующая инфузионно—трансфузионная терапия, противоточные мероприятия, антиноцицептивная защита, нейропротективная терапия, стабилизация кровообращения головного мозга, профилактическое введение антибактериальных препаратов и др.).

В зависимости от вида лечения пациенты распределены на группы. В I группу включены 32 пострадав-

### Реферат

Проведена сравнительная оценка клинической эффективности различных схем иммунокоррекции при тяжелой черепно—мозговой травме (ЧМТ), комбинированного применения иммунофана и внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) на показатели иммунного статуса у 106 больных. У 32 больных (I группа) проводили стандартную интенсивную терапию (СИТ); у 21 (II группа) — дополнительно применяли иммунофан; у 25 (III группа) — наряду с СИТ проводили ВЛОК; у 28 (IV группа) — на фоне СИТ вводили раствор иммунофана и проводили сеансы ВЛОК (3 — 4 сеанса в день). Показатели иммунитета анализировали в 1 — 2, 5 — 6—е и 9 — 10—е сутки после травмы. При оценке эффективности комбинированной терапии установлено, что при тяжелой ЧМТ она оказывает выраженный иммунокорректирующий эффект уже на 5 — 6—е сутки, на 9 — 10—е сутки параметры иммунного статуса фактически нормализовались, отмечено уменьшение частоты осложнений — на 26%, летальности — на 8,6%.

**Ключевые слова:** черепно—мозговая травма; интенсивная терапия; иммунофан; внутривенное лазерное облучение крови; комбинированная иммунокоррекция.

### Abstract

Comparative estimation of clinical efficacy of various immunocorrection schemes for the immune state correction was conducted in 106 patients in conditions of severe craniocerebral trauma (SCCT), combined application of immunofan and intravenous laser irradiation of blood (IVLIB). In 32 patients (I group) a standard intensive therapy (SITH) was conducted; in 21 (II group) — immunofan was applied additionally; in 25 (III group) — in addition to SITH IVLIB was conducted; in 28 (IV group) — immunofan solution was infused and sessions of IVLIB (3 — 4 sessions a day) on a background of SITH were conducted. The immunity indices were analyzed on the 1 — 2, 5 — 6—th and 9 — 10—th days after trauma. Estimation of the combined therapy efficacy have shown, that in SCCT she renders a significant immunocorrecting effect on the 5 — 6—th days already, on the 9 — 10—th days the immune state parameters were really normalized, reduction of the complications rate by 26% and of lethality by 8.6% was noted.

**Key words:** craniocerebral trauma; intensive therapy; immunofan; intravenous laser irradiation of the blood; combined immunocorrection.

ших, которым проводили СИТ; во II группу — 21 больной, которым одновременно с СИТ в целях иммунокоррекции внутримышечно вводили раствор иммунофана 0,005% по 1 мл (50 мкг) в течение 7–10 сут; в III группу — 25 больных, которым на фоне СИТ, начиная со 2–3-х суток после травмы, проводили сеансы ВЛОК 3–4 раза в день с помощью аппарата "Мустанг—2000" (излучающая головка КЛ—ВЛОК, длина волны 0,63 мкм, мощность на конце световода 1,5 мВт), продолжительность процедуры 15–20 мин; в IV группу — 28 больных, у которых с 1-х суток лечения на фоне СИТ вводили раствор иммунофана в течение 7–8 сут, со 2–3-х суток — проводили сеансы ВЛОК (3–4 сеанса в день).

Иммунофан обладает иммунорегулирующим, дезинтоксикационным, гепатопротекторным эффектом, способствует инактивации свободнорадикальных и перекисных соединений, коррекции нарушений иммунной и окислительно—антиоксидантной системы организма, увеличению пролиферации Т—лимфоцитов, продукции интерлейкина—2, синтеза антител, ингибированию синтеза арахидоновой кислоты, нормализации перекисного окисления липидов [6].

ВЛОК также оказывает иммуномодулирующее действие, благоприятно влияет на антиоксидантную систему, улучшает кислородтранспортную функцию эритроцитов и реологические свойства крови [7]. Наряду с этим, под влиянием ВЛОК улучшается сократительная способность миокарда, оптимизируется баланс кислорода в организме [8], повышается активность комплемента, лизоцима в плазме крови, естественных и иммунных антител, стимулируются клеточное и гуморальное звенья иммунитета [7].

Нами изучены показатели клеточного и гуморального иммунитета: общее количество Т—лимфоцитов — Е—РОК [2]; количество Т—супрессоров (Тс) и Т—хелперов (Тх) [9]; соотношение Тх/Тс; количество В—лимфоцитов [10]; содержание в сыворотке иммуноглобулинов —

IgA, IgM, IgG [11]; циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [12]. Показатели иммунитета исследовали в 1–2, 5–6-е и 9–10-е сутки после травмы. Для определения показателей нормы обследовали 25 практически здоровых лиц без указаний в анамнезе на ЧМТ.

Статистическая обработка данных проведена с использованием критерия Стьюдента с помощью пакета прикладных программ Statistica фирмы Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пострадавших всех групп в 1-е сутки посттравматического периода формируется вторичное иммунодефицитное состояние, что проявляется нарушениями как клеточного, так и гуморального звена иммунитета (см. таблицу). Отмечено уменьшение Е—РОК — в среднем на 15% ( $p < 0,05$ ), Тх — на 16% ( $p < 0,05$ ), Тс — на 11%, В—лимфоцитов — на 6%, соотношения Тх/Тс — на 5,7%. Изменения показателей гуморального звена иммунитета в эти сроки проявлялись достоверным снижением уровня IgG — на 17%, IgM — на 38%, IgA — на 20% по сравнению с их значениями в норме.

На последующих этапах исследования в группах выявлены значительные различия показателей. На 5–6-е сутки у больных I группы на фоне СИТ отмечено дальнейшее уменьшение количества субпопуляций Т—лимфоцитов, в частности, Тх — на 37%, Тс — на 29% по сравнению с нормой; уменьшение содержания IgG, IgM, IgA соответственно на 20, 42 и 40%, что свидетельствовало об отрицательной динамике показателей иммунитета.

У больных II группы на 5–6-е сутки отмечена слабая положительная динамика: увеличение показателей клеточного иммунитета в среднем на 0,5–3,6%, гуморального — на 5,3–10% по сравнению с таковыми на предыдущем этапе. Количество Е—РОК, Тх и содержание IgA было достоверно больше, чем у больных I группы, соответственно на 30, 38 и 20%. Однако, несмотря на такие различия показателей, они значитель-

но меньше нормальных значений.

На 5–6-е сутки после травмы у больных III группы наблюдали отрицательную динамику показателей: увеличение количества Е—РОК — на 5,3%, Тх — на 8,6%, Тс — на 6,6%, В—лимфоцитов — на 3,6%, IgG — на 6,6%, а также содержания IgM — на 10,7%, и IgA — на 16,5% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с соответствующими показателями у больных I группы.

У больных IV группы на 5–6-е сутки наблюдали слабую положительную динамику иммунологических показателей. Вследствие этого, в I и IV группах показатели клеточного и гуморального иммунитета достоверно различались в среднем на 36%.

На 9–10-е сутки у больных I группы иммунодефицитное состояние не установлено, содержание Е—РОК и Тх было достоверно меньше, чем в норме — соответственно на 44 и 49,4%, то есть их динамика незначительна по сравнению с предыдущим этапом. При этом уменьшение соотношения Тх/Тс свидетельствовало об усилении апоптоза. К этому периоду появляется незначительная положительная динамика содержания IgG и IgM, хотя оно было на 12 и 18% меньше нормы ( $p < 0,05$ ), уровень IgA незначительно изменялся по сравнению с предыдущим этапом.

На 9–10-е сутки у больных II группы отмечено дальнейшее динамическое увеличение показателей клеточного иммунитета по сравнению с таковыми в 1–2-е сутки, они достоверно превышали показатели у больных I группы в среднем на 39–76%. При исследовании гуморального звена иммунитета также выявлена более значительная положительная динамика по сравнению с I группой: повышение уровня IgG, IgM и IgA соответственно на 14,2, 29,3 ( $p < 0,05$ ) и 6,3% по сравнению с показателями в 1–2-е сутки.

У больных III группы на 9–10-е сутки показатели клеточного и гуморального иммунитета увеличивались в среднем на 13% по сравнению с таковыми на предыдущем этапе, однако были намного меньше их нормальных значений, но в сред-

## Динамика показателей иммунного статуса у пострадавших при тяжелой ЧМТ

Показатель	Группы больных	в норме	Величина показателя ( $\bar{x} \pm m$ )		
			в сроки после ЧМТ, сут ки		
			1–2–е	5–6–е	9–10–е
Е–РОК, %	I	63,8 ± 2,67	54,3 ± 2,25*	43,36 ± 1,65***	35,61 ± 1,47* <sup>Δ</sup>
	II		54,5 ± 2,41*	56,3 ± 1,84* <sup>#</sup>	57,7 ± 1,92* <sup>#</sup>
	III		54,1 ± 2,32*	45,7 ± 1,5* <sup>Δ#</sup>	50,72 ± 1,51* <sup>#</sup>
	IV		54,2 ± 2,27*	57,3 ± 1,72* <sup>#</sup>	60,3 ± 1,55* <sup>Δ#</sup>
Тх, %	I	43,3 ± 2,61	36,3 ± 1,52*	27,2 ± 0,97* <sup>Δ</sup>	21,9 ± 0,92* <sup>Δ</sup>
	II		36,2 ± 1,39*	37,5 ± 1,27* <sup>#</sup>	38,6 ± 1,24 <sup>#</sup>
	III		36,2 ± 1,45*	30,2 ± 0,85* <sup>Δ</sup>	34,1 ± 0,73* <sup>#</sup>
	IV		36,4 ± 1,43*	38,2 ± 1,22 <sup>#</sup>	40,9 ± 1,28 <sup>#</sup>
Тс, %	I	20,5 ± 1,31	18,2 ± 1,14	14,52 ± 0,85	13,7 ± 0,72 <sup>Δ</sup>
	II		18,9 ± 1,28	19,0 ± 1,23	19,1 ± 1,25 <sup>#</sup>
	III		18,3 ± 1,22	15,48 ± 0,73*	16,62 ± 0,65*
	IV		18,5 ± 1,23	19,1 ± 1,15 <sup>#</sup>	19,4 ± 0,85 <sup>#</sup>
Тх/Тс	I	2,11 ± 0,19	1,99 ± 0,15	1,91 ± 0,13	1,6 ± 0,12 <sup>Δ</sup>
	II		1,92 ± 0,11	1,97 ± 0,14	2,0 ± 0,15 <sup>#</sup>
	III		1,95 ± 0,17	1,95 ± 0,12	2,05 ± 0,11 <sup>#</sup>
	IV		1,97 ± 0,12	2,0 ± 0,14	2,11 ± 0,13 <sup>#</sup>
В–лимфоциты, %	I	8,21 ± 0,68	7,72 ± 0,51	7,18 ± 0,37	7,82 ± 0,57
	II		7,76 ± 0,45	7,8 ± 0,49	8,22 ± 0,63
	III		7,75 ± 0,48	7,44 ± 0,28	8,12 ± 0,61
	IV		7,75 ± 0,43	7,92 ± 0,28	8,23 ± 0,62
IgG, г/л	I	1463 ± 84,1	1214 ± 80,2*	1170,3 ± 74,2*	1287,4 ± 85,2
	II		1223 ± 77,8*	1291,4 ± 81,1	1396,1 ± 91,1
	III		1218 ± 75,7*	1247 ± 81,5	1391,2 ± 90,3
	IV		1217 ± 77,6*	1356,2 ± 80,5	1425,7 ± 91,5
IgA, г/л	I	212 ± 14,2	169,6 ± 9,47*	127,2 ± 8,36*	128,4 ± 8,7*
	II		167,7 ± 9,19*	152,8 ± 9,8* <sup>#</sup>	178,3 ± 10,2 <sup>#</sup>
	III		165,8 ± 9,82*	148,2 ± 8,3* <sup>Δ</sup>	160,11 ± 9,81* <sup>#</sup>
	IV		167,4 ± 9,38*	172,3 ± 9,2 <sup>#</sup>	185,4 ± 9,15 <sup>#</sup>
IgM, г/л	I	169 ± 11,6	104,7 ± 9,23*	98,2 ± 8,6*	138,5 ± 9,28 <sup>Δ</sup>
	II		109,2 ± 8,25*	110,2 ± 8,5*	141,2 ± 9,74 <sup>Δ</sup>
	III		104,8 ± 9,27*	108,7 ± 8,5*	140,9 ± 9,25 <sup>Δ</sup>
	IV		107,5 ± 9,21*	141,5 ± 8,7 <sup>Δ#</sup>	152 ± 9,26 <sup>Δ#</sup>
ЦИК, усл. ед.	I	62,3 ± 3,21	87,2 ± 3,17*	86,7 ± 3,59*	84,3 ± 3,72*
	II		83,9 ± 3,81*	76,2 ± 2,7* <sup>#</sup>	70,1 ± 2,28 <sup>#</sup>
	III		85,9 ± 3,92*	72,5 ± 3,6* <sup>Δ#</sup>	67,1 ± 4,4 <sup>Δ#</sup>
	IV		85,6 ± 3,25*	76,3 ± 2,8 <sup>Δ#</sup>	64,8 ± 3,47 <sup>Δ#</sup>

Примечание.

Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: \* – в норме; <sup>Δ</sup> – в 1–2–е сутки; <sup>#</sup> – в I группе (p<0,05).

нем на 22% больше, чем у больных I группы в эти сроки.

Динамика показателей Т–системы иммунитета у больных IV группы на 9–10–е сутки характеризовалась стабильными значениями в пределах нормы, показатели гуморального звена иммунитета – также приближались к норме. Показатели клеточного иммунитета были на 42–87% больше, чем у больных I группы в эти сроки.

В 1–е сутки после травмы отмечали повышение активности ЦИК (до 87,2% положительных реакций). На 5–6–е и 9–10–е сутки уро-

вень ЦИК снижался во всех группах. Однако, если у больных I группы он оставался высоким по сравнению с нормой, в остальных группах на 9–10–е сутки приближался к норме.

Из 32 больных I группы у 17 (53,1%) возникли гнойный трахеобронхит и пневмония, у 6 (18,8%) больных на 2–10–е сутки наблюдали желудочно–кишечное кровотечение на фоне стрессовых язв и эрозии. Посттравматический гнойный менингит выявлен у 4 (12,5%) больных на 8–10–е сутки. У 2 (6,3%) больных наблюдали поражение мягких покровов головы (про-

лежни, нагноение ран, подкожные флегмоны, абсцессы и др.). У больных II группы внутричерепных осложнений не было, у 7 (33,4%) – наблюдали различные внечерепные осложнения, в частности, легочные – у 5 (23,8%), стрессовую язву – у 1 (4,8%), подкожную флегмону и пролежни – у 1 (4,8%). У пациентов III группы внутричерепные гнойные осложнения также не наблюдали, у 8 (32%) больных посттравматический период осложнился пневмонией, у 3 (12%) – возник флебит периферических вен, у 2 (8%) – подкожные флегмоны и абсцессы. Таким обра-

зом, частота гнойно—воспалительных осложнений у больных III группы составила 52%. У больных IV группы внутричерепных осложнений не было, внечерепные осложнения возникли у 4 (15%) больных, из них у 2 — флебит периферических вен, у 1 — стрессовая эрозия, у 1 — пролежни.

У больных II группы ухудшение состояния не наблюдали. Эффект ВЛОК объективно проявлялся уменьшением беспокойства и психического возбуждения, интенсивности боли, нормализацией артериального давления и пульса. При клинической оценке эффективности лечения в IV группе отмечены благоприятное течение посттравматического периода, хорошая переносимость лечения.

Исход лечения пострадавших в группах также различался. Так, после СИТ умерли 5 (15,6%) больных, во II группе — 2 (9,5%), в III группе — 3 (12%), в IV группе — 2 (7%).

## ВЫВОДЫ

1. При тяжелой ЧМТ, начиная с 1—х суток, возникают значительные изменения клеточного и гуморального иммунитета с формированием вторичного выраженного иммунодефицитного состояния, которое при применении СИТ сохраняется довольно долго, на этапах исследования наблюдали усугубление состояния больных, что обуславливало возникновение многочисленных осложнений.

2. Назначение иммунофана в ранние сроки после тяжелой ЧМТ способствовало уменьшению тяжести посттравматической болезни, увеличению показателей иммунитета в среднем на 30,4%, хотя даже через 9 — 10 сут они не достигали нормальных значений. Иммунофан обеспечивает уменьшение частоты возникновения инфекционных осложнений (в среднем на 12%) и летальности (на 6,1%).

3. Курсовое применение ВЛОК у больных при тяжелой ЧМТ способствовало достоверному увеличению показателей иммунитета в среднем на 22,8%, хотя позитивную тенденцию к их нормализации в конце периода лечения не наблюдали; уменьшению частоты гнойно—воспалительных осложнений (в среднем на 3,8%) и летальности (на 3,6%).

4. Включение в комплекс лечения иммунофана и сеансов ВЛОК у больных при тяжелой ЧМТ обеспечивало высокий иммунокорректирующий эффект уже на 5 — 6—е сутки лечения, а на 9 — 10—е сутки параметры иммунного статуса фактически достигали нормальных величин (увеличение показателей клеточного и гуморального иммунитета в среднем на 35,8%); наблюдали уменьшение частоты возникновения инфекционных осложнений (в среднем на 26%) и летальности (на 8,6%).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иммунологические аспекты травматической болезни головного мозга / А. А. Ахунбейли, И. С. Исмаилов, В. С. Мирзоева [и др.] // *Saglamliq*. — 2009. — № 1. — С. 7 — 16.
2. Старченко А. А. Клиническая нейроиммунология хирургических заболеваний головного мозга / А. А. Старченко. — СПб., 2001. — 325 с.
3. Мурашкин С. В. Профилактика и лечение инфекционных осложнений при черепно—мозговых ранениях и травмах / С. В. Мурашкин // Новые технологии в нейрохирургии: материалы VII Междунар. симпозиума. — СПб., 2004. — С. 44 — 45.
4. Парфенов А. Л. Гнойно—воспалительные осложнения у больных с острой тяжелой ЧМТ / А. Л. Парфенов, В. Г. Амчелавский // *Нейроанестезиология*. — СПб., 2002. — С. 426 — 429.
5. Эффективность иммунофана в комплексном лечении тяжелой черепно—мозговой травмы / А. А. Ахунбейли, И. С. Исмаилов, В. С. Мирзоева [и др.] // *Azerb. Tibb. J.* — 2009. — № 2. — С. 15 — 18.
6. Лебедев В. В. Иммунофан — синтетический пептидный препарат нового поколения: иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения / В. В. Лебедев // *Иммунология*. — 1999. — № 1. — С. 25 — 30.
7. Гейниц А. В. Внутривенное лазерное облучение крови / А. В. Гейниц, С. В. Москвин, Г. А. Азизов. — Тверь: Триада, 2006. — 144 с.
8. Рагимов А. А. Трансфузиологические методы гемокоррекции / А. А. Рагимов, И. Н. Соловьева. — М.: Практ. медицина, 2005. — 110 с.
9. Theophylline modulation of E—rosette formation: an indicator of T—cell maturation / S. Limatibul, A. Shone, H. Dosch [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 1978. — Vol. 3. — P. 503 — 513.
10. Череев А. Н. Оценка иммунологического статуса человека: метод. рекомендации. / А. Н. Череев, Л. В. Ковальчук, Р. В. Петров. — М., 1980. — 20 с.
11. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Mancini, A. Carbonara, J. Heremans // *Immunochemistry*. — 1965. — Vol. 2. — P. 235 — 254.
12. Гриневич Ю. А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю. А. Гриневич, А. Н. Алферова // *Лаб. дело*. — 1981. — № 8. — С. 493 — 495.

