

ПРОГНОЗ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ДИСБАЛАНСА И НАЛИЧИЯ АУТОИММУННОГО КОМПОНЕНТА У БОЛЬНЫХ С ТРАВМОЙ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

В. Н. ЛЫХМАН

ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины», Харьков

Проведен анализ показателей общей резистентности и специфической иммунореактивности 120 пострадавших с тяжелой закрытой травмой груди. Выявлены прогностические тесты течения посттравматического периода, в том числе характеризующие функциональное состояние тимуса.

Ключевые слова: травма груди, тимус, резистентность, иммунореактивность.

На всех этапах раннего посттравматического периода определенную значимость представляет оценка неспецифических факторов резистентности и специфической гуморальной и Т-клеточной иммунореактивности у больных с травмой органов грудной клетки различной степени тяжести, так как эти факторы осуществляют регуляторную функцию всех метаболических реакций [1–4]. Известно, что даже при ранении только кожных покровов происходит резкое нарушение барьерных функций в организме [5–9]. В первый этап формирования компенсаторных реакций после обширных ранений органов грудной клетки происходит изменение функции неспецифических факторов резистентности, таких как гуморальная активация белков системы комплемента с последующим запуском факторов свертывающей системы и фибринолиза [1, 2, 6, 7, 10, 11]. Как правило, в первые часы после травмы не удается выполнить исследования, направленные на оценку всех факторов комплемента, и последующее изучение его фрагментов и активности всего белкового спектра этого фактора уже в значительной степени соответствует не первой, а второй фазе реакции [1, 2, 5–7, 11, 12]. Поэтому результаты оценки активности белков системы комплемента у больных к концу первых суток после поступления или на вторые сутки как правило отражают финальные события, которые формируются в этом звене резистентности. Те больные, у которых выявлено достоверное снижение активности белков комплемента к концу первых суток или на вторые сутки после ранения, с целью профилактики осложнений должны получать направленную коррекцию в виде адекватного количества трансфузии аминокислот с микроэлементами, в частности с ионами цинка, необходимого для синтеза регуляторных металлопротеинов [4, 11, 13].

В доступной нам современной литературе не отражены данные, характеризующие изменение показателей неспецифической резистентности, гуморального и клеточного иммунитета, соотношения белковых и липидных фракций, концентрации микроэлементов сыворотки крови у больных

с травматическими повреждениями грудной клетки в зависимости от тяжести состояния.

Целью работы явилось исследование параметров общей резистентности и специфической иммунореактивности у больных с травмой органов грудной клетки для выбора индивидуальных значимых и ведущих иммунофизиологических параметров, которые могут быть использованы для оценки тяжести состояния, выбора методов иммунокоррекции на всех этапах лечения, прогноза течения заболевания и оценки эффективности проводимого комплексного лечения.

Проведен анализ показателей общей резистентности и специфической иммунореактивности 120 пострадавших с тяжелой закрытой травмой груди. Все обследованные больные были разделены на группы в зависимости от тяжести состояния: I группа ($n = 78$) — пациенты в тяжелом состоянии, II группа ($n = 42$) — пациенты в крайне тяжелом состоянии. В качестве контроля были приняты референтные значения показателей у людей без грудной травмы. Проводились следующие исследования: определение активности белков системы комплемента, концентрации С-реактивного белка, фагоцитирующей активности гранулоцитарных нейтрофилов, содержания сывороточных иммуноглобулинов классов А, М и G, содержания аутоиммунных антител — тест на лимфоцитотоксичность (ЛЦТ), концентрации пептидов средней молекулярной массы (ПСММ), концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови, константы ЦИК (ЦИКк), уровня субпопуляций лимфоцитов $CD2^+$, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, антител к ДНК, скрининга наличия аутоиммунных антител на специфических скрининговых чиповых панелях с иммобилизованными субстратами различных клеток, концентрации магния, общих липидов, β -липопротеидов, триглицеридов, холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), концентрации серогликоидов, соотношения белковых фракций в сыворотке крови.

В табл. 1 представлены результаты исследования фагоцитарной активности нейтрофилов

и активности белков системы комплемента у больных с травматическими повреждениями грудной клетки.

В анализируемых группах больных показатели неспецифической резистентности в среднем соответствовали нормальным значениям. Фагоцитирующая активность гранулоцитарных нейтрофилов не соответствовала тяжести течения заболевания. Аггезия фагоцитирующих клеток свидетельствовала о напряженности их функциональной активности, приближалась к верхней границе нормы и составляла 3,5–3,6 ед. Активность белков системы комплемента составляла 0,99–1,07 ед.

У больных с травматическими повреждениями грудной клетки выявлены значительные изменения показателей гуморального звена иммунитета (табл. 2).

У пациентов в тяжелом и крайне тяжелом состоянии уровень аутоиммунных антител в тесте

ЛЦТ превышал контрольные значения показателя в среднем в 1,5–1,6. Высокая ЛЦТ сыворотки крови свидетельствует о развитии аутоиммунных реакций у пациентов с исследуемой патологией. В тестах на выявление органоспецифических антител у всех обследованных больных установлен повышенный титр антител к нативной ДНК.

Также у пациентов отмечали значительное повышение уровня ЦИК до 132,0–171,5 ед. Е при контрольном значении показателя – 98,3±21,1 ед. Е. Максимальное увеличение ЦИК было выявлено у больных II группы – 171,5±46,81. Константа ЦИК, характеризующая молекулярную массу, и средние значения концентрации иммуноглобулинов достоверно не отличались от диапазона нормы в обеих исследуемых группах.

У пациентов в тяжелом и крайне тяжелом состоянии выявили достоверное повышение ПСММ до уровня 0,350–0,370 у. е., при контрольном значении показателя 0,244±0,02 у. е. С учетом высокой биологической активности пептидов у пациентов исследуемых групп возможны проявления нейротоксического действия ПСММ, угнетение процессов биосинтеза белка, подавление активности ряда ферментов (разобщение процессов окисления и фосфорилирования), возникновение состояний вторичной иммунодепрессии, токсическое действие на эритропоэз.

Были выявлены достоверные изменения концентрации специфических антител к нативной ДНК методом иммунофлюоресцентного анализа (ИФА) у больных двух исследуемых групп по сравнению с контрольными референтными значениями. У пациентов, которые после травмы грудной клетки находились в крайне тяжелом состоянии, обнаружено значительное увеличение концентрации антител к двойной спирали ДНК (2,9±0,07 ед. Е) по сравнению с больными первой группы, у которых антитела составляли в среднем 1,8±0,04 ед. Е. Следовательно, увеличение данного показателя достоверно взаимосвязано со степенью тяжести пациентов и свидетельствует о наличии аутоиммунного компонента у тяжелых больных с ранениями органов грудной клетки (табл. 3).

Результаты ИФА интенсивного связывания специфических антител с нейтрофильным субстратом, ДНК и Р-протеином клеток тимуса выявили формирование

Таблица 1

Показатели неспецифической резистентности у больных с травматическими повреждениями грудной клетки

Группа	Фагоцитарный индекс, %	Фагоцитарное число	Индекс завершенности фагоцитоза	Комплект
Референтные значения	73,1±9,0	3,25±0,1	1,1±0,20	1,05±0,1
I	78,53±6,04	3,6±0,38	1,00±0,06	0,99±0,07
II	83,25±3,38	3,46±0,61	1,05±0,06	1,07±0,08

Таблица 2

Показатели гуморального звена иммунитета у больных с травматическими повреждениями грудной клетки

Группа	ПСММ, у. е.	ЛЦТ, %	ЦИК, у. е.	ЦИК _к
Референтные значения	0,244±0,02	28,6±5,30	98,3±21,1	1,3±0,4
I	0,380±0,03*	44,00±1,80*	137,21±25,05*	1,05±0,07
II	0,350±0,03*	45,75±2,19*	171,5±46,81*	1,07±0,07

* $p < 0,05$. То же в табл. 3–8.

Таблица 3

Изменение концентрации органоспецифических антител у больных разной степени тяжести с травмой грудной клетки

Группа	Концентрация	
	специфических антинуклеарных антител методом ИФА	специфических антител к нативной ДНК методом ИФА, ед. Е
Референтные значения	«–»	0–1
I	«+++»	1,8±0,04*
II	«++++»	2,9±0,07*

активных клонов Т-лимфоцитов, высокую гуморальную сенсibilизацию и выраженную ЛЦТ.

Показатели клеточного иммунитета представлены в табл. 4.

У всех больных наблюдали достоверное угнетение показателей Т-клеточного иммунитета. Установлено уменьшение относительно количества наиболее функционально значимой лимфоидной субпопуляции CD3⁺ общих Т-лимфоцитов в 1,6–1,9 раза ($p \leq 0,05$) относительно контрольных значений показателя. Относительные величины, характеризующие экспрессию дифференцировочных маркеров CD на Т-хелперной (CD4⁺) и Т-киллерной (CD8⁺) субпопуляциях Т-лимфоцитов, были снижены в среднем в 1,5–2,0 раза. Одновременно для всех больных установлено достоверное повышение экспрессии дифференцировочных маркеров CD2⁺ активных Т-лимфоцитов, участвующих в стимуляции В-клеток, в 1,5 раза ($p \leq 0,05$) по сравнению с референтными значениями.

У пациентов в крайне тяжелом состоянии, в отличие от I группы, выявлено уменьшение абсолютного количества CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ субпопуляций Т-лимфоцитов, сниженное значение иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺ до $1,25 \pm 0,23$, при контроле — $2,5 \pm 0,5$, что свидетельствует о развитии более выраженного иммунодефицитного состояния у данной категории больных.

У пациентов обследованных групп отмечалось значительное повышение уровня С-реактивного белка в 11–15 раз. Максимальные значения исследуемого показателя фиксировались у пациентов в крайне тяжелом состоянии — $44,0 \pm 17,33$ мг/л при контрольном значении показателя $3,0 \pm 3,0$ мг/л. У больных I группы уровень С-реактивного белка был повышен до $34,0 \pm 11,07$ мг/л (табл. 5).

В сыворотке крови больных II группы отмечали повышение содержания магния в 1,8 раза и снижение уровня хлора в 1,2 раза, что характеризует наличие глубоких метаболических нарушений у данной категории больных, затрагивающих не только иммунореактивность, но и водно-электролитный обмен. Содержание магния и уровень хлора

в сыворотке крови пациентов I группы достоверно не отличались от контроля (табл. 6).

Данные табл. 7 свидетельствуют о наличии системного воспалительного процесса у больных с повреждениями органов грудной клетки при первом обследовании. Выявлено достоверное повышение α_1 -фракции глобулинов и снижение γ -фракции глобулинов по сравнению с контрольными величинами. Увеличение α_1 -фракции глобулинов произошло за счет повышения концентрации стрессорных белков и кислых гликопротеинов. Снижение γ -глобулиновой фракции может происходить из-за потребления глобулинов при образовании циркулирующих иммунных комплексов. У некоторых больных наблюдали значительное повышение концентрации β -глобулинов за счет увеличения концентрации С-реактивного белка, С3 и С4 белков системы комплемента.

Выявлено достоверное увеличение фракции ЛПВП у всех больных с повреждениями органов

Таблица 4

Уровень субпопуляций лимфоцитов у больных с травматическими повреждениями грудной клетки

Показатель	Группы		
	Референтные значения	I	II
CD2 ⁺ , абс. ч × 10 ⁶ /л	400,00±95,0	370,00±90,00	280,00±60,00
CD2 ⁺ , %	16,30±3,4	24,53±3,35*	25,00±3,25*
CD3 ⁺ , абс. ч × 10 ⁶ /л	1100,0±450,0	600,00±100,00	340,00±60,00*
CD3 ⁺ , %	62,00±6,5	39,80±4,61*	33,25±4,13*
CD4 ⁺ , абс. ч × 10 ⁶ /л	600,00±195,0	390,00±90,00	200,00±40,00*
CD4 ⁺ , %	38,30±6,5	25,87±3,35*	18,50±3,38*
CD8 ⁺ , абс. ч × 10 ⁶ /л	300±98,0	190,00±30,00	130,00±20,00*
CD8 ⁺ , %	23,40±4,4	13,93±2,23*	14,75±1,13*
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,5±0,5	2,07±0,35	1,25±0,23*

Таблица 5

Уровень С-реактивного белка у больных с травматическими повреждениями грудной клетки

Группа	С-реактивный белок, мг/л
Референтные значения	3,0±3,0
I	34,0±11,07*
II	44,0±17,33*

Таблица 6

Уровень магния и хлора у больных с травматическими повреждениями грудной клетки

Группа	Магний, моль/л	Хлор, моль/л
Референтные значения	0,89±0,18	102,50±7,50
I	0,82±0,06	93,28±4,95
II	1,57±0,36*	86,95±4,83*

**Содержание белковых фракций сыворотки крови
у больных с травматическими повреждениями грудной клетки**

Группа	Белковые фракции, %				
	Альбумин	α_1 -глобулины	α_2 -глобулины	β -глобулины	γ -глобулины
Референтные значения	53,9–62,1	2,7–5,1	7,4–10,2	11,7–15,3	15,6–21,4
I	54,8±3,53	6,93±1,02*	8,67±0,56	16,73±3,06*	12,83±1,94*

**Показатели липидного обмена
у больных с травматическими повреждениями грудной клетки**

Группа	Общие липиды, г/л	β -липопротеиды, у. е.	Холестерин, моль/л	ЛПВП, моль/л	Триглицериды, моль/л	Коэф. атерогенности
Референтные значения	3,5–8,0	35–55	3,3–5,5	0,78–0,81	1,0–2,29	0–3
I	3,72±0,41	41,11±4,41	3,74±0,28	2,04±0,34 *	1,16±0,15	1,07±0,27

грудной клетки по сравнению с референтными значениями данного показателя. Содержание холестерина и общих липидов у некоторых больных было значительно ниже диапазона нормальных значений, при этом средние значения исследуемых показателей в I группе были в пределах контрольных величин (табл. 8).

Следует отметить, что исследование средних значений показателей общей резистентности и специфических иммунных реакций в группе больных не всегда позволяет выявить наличие существенных изменений иммунореактивности. Однако индивидуальный анализ неспецифической резистентности и специфического иммунного ответа у больных на фоне закрытой травмы груди при повреждении иммунного органа тимуса зафиксировал серьезные изменения в исследуемых показателях. На фоне травмы и развития синдрома эндогенной интоксикации поврежденный тимус продуцирует избыточное количество гормонов и агрессивные клоны Т-лимфоцитов, утратившие толерантность при дифференцировке в медуллярной зоне тимуса. Учитывая сложную структурно-функциональную организацию тимуса, можно предположить, что медиаторные факторы, клоны дифференцированных лимфоцитов способствуют развитию неконтролируемого цитокинового каскада.

Результаты исследования общей резистентности и специфических иммунных реакций выявили индивидуальный характер изменения показателей резистентности и иммунного ответа, зависящий от исходного индивидуального модуля иммунного статуса, который характеризуется врожденным, индуцированным и возрастзависимым уровнем функциональной активности различных звеньев иммунитета. В качестве удобных прогностических тестов течения заболевания может быть использован диапазон экспрессии маркеров клеточной дифференцировки иммунокомпетентных клеток CD, характеризующий функциональное состояние основного иммунокомпетентного органа тимуса. Активность белков системы комплемента и фагоцитирующая функция нейтрофильных гранулоцитов имеет важное прогностическое значение на ранних этапах госпитализации непосредственно после травмы, поскольку недостаточность активности белков системы комплемента, избыточная лимфоцитотоксичность и высокий титр антител к ДНК являются негативным прогностическим тестом течения раннего посттравматического периода.

Анализ параметров общей резистентности и специфической иммунореактивности у больных с травмой органов грудной клетки позволит проводить адекватную иммунокоррекцию в раннем посттравматическом периоде.

Литература

1. Бессекеев А. А. Липопротеиды низкой и очень низкой плотности в плазме крови больных с тяжелой механической травмой // Тез. междунар. конф. «Критические и терминальные состояния: патофизиология и терапия». — М., 2002. — С. 11–12.
2. Гамалея Н. Б., Мондрус К. А. Сравнение двух методов определения иммуноглобулинов класса А, М, G (спектрофотометрия и радикальная иммунодиффузия) // Клин. лаб. диагностика. — 1994. — № 1. — С. 6–7.
3. Гриневич Ю. А. Иммунобиология гормонов тимуса. — К.: Здоров'я, 1989. — 350 с.
4. Ельский В. Н., Зяблищев С. В. Состояние стрессиндуцирующих систем при травматической болезни и шоке // Травма. — 2003. — № 3. — С. 254–260.
5. Арцимович Н. Г., Фадеева Т. А., Галушина Т. С. Новые подходы к выбору и применению имму-

- нокоррекции // Intern. J. Immunorehab.— 1997.— № 6.— P. 70–72.
6. Варианты иммунофизиологических нарушений при политравме и шоке / Н. К. Голобородько, Е. М. Климова, В. В. Булага, Л. А. Дроздова // Харківська хірургічна школа.— 2003.— № 3.— С. 37–41.
 7. Цитокины — двигатели синдрома полиорганной недостаточности при политравме / Л. А. Мальцева, Л. В. Усенко, С. А. Алексюк и др. // 36. наук. праць УВМА «Проблеми військової охорони здоров'я» (за ред. проф. В. Я. Білого).— К., 2002.— Вип. 11.— С. 726–730.
 8. Значение исходного состояния иммунитета в посттравматической иммунодепрессии / Т. Ф. Соколова, Ю. В. Редькин, Л. Н. Деревянко, В. Г. Тонконог // Тез. науч.-практ. конф. «Вопросы организации оказания неотложной медицинской помощи в условиях крупного промышленного центра».— Омск, 1994.— С. 211–213.
 9. Яковлев Г. М., Новиков В. С., Хавинсон В. Х. Резистентность, стресс, регуляция.— Л.: Наука, 1990.— С. 238.
 10. Скальный А. В. Микроэлементы в медицине.— М.: КМК, 2000.— Т. 1.— С. 2–8.
 11. Brooks J. S. J. Diagnostic Surgical Pathology / Ed. S. S. Sternberg.— 3-rd ed.— Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.— Vol. 1.— P. 131–221.
 12. Giron-Calle J., Zwizinski C. W., Schmid H. H. Peroxidative damage to cardiac mitochondria. II. Immunological analysis of modified adenine nucleotide translocase // Arch. Biochem. Biophys.— 1994.— Vol. 315, № 1.— P. 1–7.
 13. Павловский М. П., Оборін О. М., Чуклін С. М. Роль похідного метаболічного каскаду арахідонової кислоти, простагландину E₂ у патогенезі імунодефіциту при травматичному шоку та гострій крововтраті // Клін. хірургія.— 1995.— № 4.— С. 35–38.

ПРОГНОЗ ІМУНОЛОГІЧНОГО ДИСБАЛАНСУ ТА НАЯВНОСТІ АУТОІМУННОГО КОМПОНЕНТА У ХВОРИХ ІЗ ТРАВМОЮ ОРГАНІВ ГРУДНОЇ КЛІТИНИ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

В. М. ЛИХМАН

Проведено аналіз показників загальної резистентності та специфічної імунореактивності 120 постраждалих із тяжкою закритою травмою грудей. Виявлено прогностичні тести перебігу посттравматичного періоду, в тому числі ті, що характеризують функціональний стан тимусу.

Ключові слова: травма грудей, тимус, резистентність, імунореактивність.

THE PROGNOSIS OF IMMUNOLOGICAL DYSBALANCE AND PRESENCE OF AUTOIMMUNE COMPONENT IN PATIENTS WITH THORACIC TRAUMAS OF DIFFERENT SEVERITY

V. N. LYKHMAN

The indices of general resistance and specific immune reactivity were analyzed in 120 patients with a severe closed chest trauma. Prognostic tests of the course of post-traumatic period including those characterizing the functional state of the thymus were distinguished.

Key words: chest injury, thymus, resistance, immune reactivity.

Поступила 21.05.2010