

РОЛЬ РАННЕЙ ИММУНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В СНИЖЕНИИ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ

А. К. Шабанов¹, Г. В. Булава¹, М. В. Андросова¹,
А. Н. Кузовлев², Е. В. Кислухина¹, М. Ш. Хубутия¹

¹ НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва, Россия
129010 Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Москва, Россия
107031 Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Role of Early Immune Replacement Therapy in Reducing the Rate of Nosocomial Pneumonia in Severe Polytrauma

A. K. Shabanov¹, G. V. Bulava¹, M. V. Androsova¹, A. N. Kuzovlev², E. V. Kislukhina¹, M. Sh. Khubutia¹

¹ N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russia
3, B. Sukharevskaya Sq., Moscow 129010

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russia
25, Petrovka, Build. 2, Moscow 107031

Цель исследования. Оценка эффективности ранней иммунозаместительной терапии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой (ТСТ). **Материал и методы.** Исследованы 225 пострадавших в возрасте $35,5 \pm 14,1$ лет с ТСТ (ISS > 30 баллов), из которых 158 случаев развития нозокомиальной пневмонии. В зависимости от применения ранней иммунозаместительной терапии (РИЗТ) донорским иммуноглобулином IgG (ежедневно в течение первых трех суток) больные были разделены на две группы: 1-я ($n=126$), в которой стандартное интенсивное лечение дополняли РИЗТ; 2-я ($n=99$) – без РИЗТ. Иммунологическое исследование выполняли в 1–3–6–9 сутки после травмы. Определяли относительное и абсолютное количество лимфоцитов основных популяций: (CD3⁺) – Т-лимфоцитов и (CD19⁺) – В-лимфоцитов, субпопуляций Т-клеток: (CD4⁺) Т-хелперов и (CD8⁺) Т-цитотоксических лимфоцитов, концентрацию иммуноглобулинов класса А, G, M (IgA, IgG, IgM); поглотительную и бактерицидную активность нейтрофилов; содержание в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов (больших (БЦИК), средних (СЦИК) и мелких (МЦИК)), а также концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ). В обеих группах анализировали частоту развития нозокомиальной пневмонии и сепсиса, исход травмы. **Результаты.** Проведенное исследование показало, что применение РИЗТ у пострадавших 1 группы привело к уменьшению числа больных с длительностью ИВЛ более трех суток на 27,6%, снизило частоту развития пневмонии в ранние сроки и сепсиса на 24,3 и 5,2% соответственно; сократило продолжительность пребывания в отделении реанимации с 20,2 до 12,5 суток, а летальность на 12,1% уменьшилась. **Заключение.** Применение ранней иммунозаместительной терапии при лечении пострадавших с тяжелой сочетанной травмой позволило сократить длительность ИВЛ и частоту развития нозокомиальной пневмонии, что, в свою очередь, снизило летальность в исследованных группах. **Ключевые слова:** тяжелая сочетанная травма, нозокомиальная пневмония, ранняя иммунозаместительная терапия, инфекционные осложнения, иммунный дисбаланс, прокальцитонин, ISS, ИВЛ, летальность.

Objective: to evaluate the efficiency of early immune replacement therapy (EIRT) in patients with severe polytrauma (SCI). **Subjects and methods.** Two hundred and twenty-five victims aged 35.5 ± 14.1 years with SCI (ISS > 30 scores), including 158 cases of nosocomial pneumonia, were examined. According to the use of EIRT with donor immunoglobulin (IgG) (daily within the first three days), the patients were divided into two groups: 1) standard intensive treatment was added by EIRT ($n=126$) and 2) that without EIRT ($n=99$). Immunological examination was performed on days 1, 3, 6, and 9 after injury. The investigators determined the relative and absolute counts of major lymphocyte populations: T (CD3⁺) and B (CD19⁺) lymphocytes, those of T cell populations: (CD4⁺) helper T cells and (CD8⁺) cytotoxic T lymphocytes, the concentrations of the immunoglobulins A, O, and M classes (IgA, IgG and IgM), neutrophil absorptive and bactericidal activities, and the serum levels of large, middle, and small circulating immune complexes, C-reactive protein, and procalcitonin. The incidence of nosocomial pneumonia and sepsis and the outcome of injury were analyzed in both groups. **Results.** The performed investigation indicated that EIRT in Group 1 victims resulted in a 27.6% decline in the number of patients who

Адрес для корреспонденции:

Шабанов Аслан Курбанович
E-mail: aslan_s@mail.ru

Correspondence to:

Shabanov Aslan Kurbanovich
E-mail: aslan_s@mail.ru

Injury

had received mechanical ventilation (MV) for more than 3 days and reduced the rate of early-onset pneumonia and sepsis by 24.3 and 5.2%, respectively, and the intensive care unit length of stay from 20.2 to 12.5 days, mortality rates by 12.1%, and deaths by 1%. **Conclusion.** EIRT used to treat victims with SCI could decrease the duration of MV and the incidence of nosocomial pneumonia, which in turn reduced mortality rates in the examined groups. **Key words:** severe concomitant injury, nosocomial pneumonia, early immune replacement therapy, infectious complications, immune imbalance, procalcitonin, ISS, mechanical ventilation, mortality.

DOI:10.15360/1813-9779-2014-6-15-23

Нозокомиальная пневмония — одно из частых инфекционных осложнений критических состояний [1–3].

Пострадавшие с тяжестью повреждений по шкале ISS ≥ 30 баллов и объемом острой кровопотери ≥ 2000 мл относятся к группе высокого риска развития инфекционных легочных осложнений (ИЛО), которые регистрируется у 65–90% пациентов этой категории. При этом основной причиной смерти в 50–70% случаев являются именно ИЛО [4–6]. В общей структуре всех инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой (ТСТ) в отделениях реанимации первое место занимают нозокомиальная пневмония и гнойный трахеобронхит [7–8].

Иммунная система — это сложная многокомпонентная система, основной функцией которой является не только обеспечение защиты от внедрившихся в организм инфекционных агентов, но и уничтожение поврежденных и измененных собственных белковых структур, которые возникают в процессе нормальной жизнедеятельности организма, и в увеличенных количествах — при травмах. Иммунная система играет также основную эффекторную роль в реализации системного воспалительного ответа на тяжелую травму. Поэтому особенности иммунных нарушений на ранних этапах травматической болезни в зависимости от тяжести повреждений и объема перенесенной острой кровопотери у пострадавших с ТСТ представляют особый интерес для медицины критических состояний [9].

Несмотря на то, что в настоящее время достигнуты значительные успехи в теоретической иммунологии и врачи-иммунологи располагают большим набором информативных методик, надо признать, что еще мало сведений как о функционировании иммунной системы в целом, так и изменениях в различных ее звеньях при критических состояниях организма [10].

На сегодняшний день имеются только единичные работы, посвященные иммунной недостаточности при массивной кровопотере и оценке эффективности ранней иммунозаместительной терапии у пострадавших с открытыми ранениями [11].

Отсутствуют работы по обоснованию проведения ранней иммунозаместительной терапии у пострадавших на ранних этапах травматической болезни, и оценке ее влияния на развитие ИЛО и параметры иммунной системы. До настоящего времени этот метод иммунотерапии не является общепринятым компонентом лечения пострадавших с тяжелой сочетанной травмой.

Цель работы — оценка эффективности ранней иммунозаместительной терапии в уменьшении числа инфекционных легочных осложнений у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой.

Nosocomial pneumonia — one of the most frequent infectious complications of critical states [1–3].

Patients with the severity of injuries on a scale ISS ≥ 30 points and the amount of acute blood loss ≥ 2000 ml are at high risk of infectious pulmonary complications (IPC), the frequency of which is recorded in 65–90% of patients in this group. IPC is considered as a main cause of death in intensive care units (ICU) in 50–70% of patients [4–6].

The nosocomial pneumonia and purulent tracheobronchitis are at the first place within the overall structure of infectious complications in patients with severe polytrauma in ICU [7, 8].

The immune system is considered as a vital system of the body, the main function of which is not only to protect against invading infectious agents, but also to destruct altered their own molecular structures, which arise during the normal functioning of the body — the process that might be increased in injury. The immune system also plays a main effector role in the implementation of a systemic inflammatory responses to serious injury. Therefore, immune disorders are of particular interest to critical care medicine particularly in patients with early stages of traumatic disease, severedamage and acute blood loss due [9].

Despite the fact that there is a considerable progress in immunology and a large set of informative technologies have been developed, the changes in various links of immunological parameters to mechanisms of developing critical illness is still far from clarification [10]. To date, there are only a few studies devoted to immune deficiencies due to massive blood loss, and the assessment of the effectiveness of early immune therapy in patients with open wounds has not been developed [11]. In addition, there are no studies describing the effects of early immune therapies in patients with early stages of traumatic disease and evaluation of impact of trauma on the development of IPC and status of the immune system. Moreover, immunotherapies are not generally accepted component of intensive treatment of patients with severe polytrauma.

The aim of study was to evaluate the efficacy of early immune therapy in reducing the number of IPC in patients with severe polytrauma.

Materials and Methods

The study included 225 patients with severe polytrauma (ISS ≥ 30 points), who were treated in the ICU of the N. V. Sklifosofskiy Institute of Emergency Care in 2009–2014. Patients who died within 12 hours after the injury, patients with combined trauma, injuries of hollow organs, massive crushing of soft tissue and purulent-septic focus of extrapulmonary localization, formed in the early stages were excluded from the study.

The course of traumatic disease in 158 patients was complicated by nosocomial pneumonia including a divisional group of

Таблица 1. Характеристика групп пострадавших, в зависимости от ранней иммунотерапии
Table 1. Groups, depending on the treatment of early immune therapy

Parameters	Value of parameters in the groups	
	with early immune therapy	without early immune therapy
Number of patients, <i>n</i>	126	99
Men, <i>n</i> (%)	93 (73.8%)	71 (71.7%)
Women, <i>n</i> (%)	33 (26.2%)	28 (28.3%)
Average age (years)	36.2±14.4	35.7±14.4
Scores on a scale of ISS	41.7±8.9	42.0±8.5
Blood loss (ml.)	3208±1252	2811±1084

Note (примечание): parameters — исследованные признаки; number of patients — количество пациентов в группах, *n*; men, *n* (%) — мужчины; women, *n* (%) — женщины; average age (years) — средний возраст (лет); scores on a scale of ISS — баллы по шкале ISS; blood loss (ml.) — кровопотеря (мл); value of parameters in the groups — значение показателей в группах; with early immune therapy — группа с ранней иммунозаместительной терапией; without early immune therapy — группа без ранней иммунозаместительной терапии.

Материал и методы

В исследование включены 225 (164 мужчины и 61 женщина в возрасте 35,5±14,1 лет) пострадавших с тяжелой сочетанной травмой (ISS≥30 баллов), которые находились на лечении в отделении реанимации НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского в 2009—2014 гг. В исследование не включали пострадавших, умерших в течение 12 часов с момента травмы, пострадавших с комбинированной травмой, с повреждениями полых органов, с массивными размозжениями мягких тканей и гнойно-септическими очагами внелегочной локализации, сформировавшимися в ранние сроки. В дорожно-транспортных происшествиях (ДТП) пострадали 137 (60,9%) пациентов, при падении с высоты — 51 (22,7%); поездная травма была у 18 (8%) пострадавших, бытовая — у 10 (4,4%) и производственная — у 5 (2,2%); в 4 (1,8%) наблюдениях механизм травмы был неизвестен. У одного из того же пострадавшего отмечали сочетание травм нескольких анатомических областей тела, причем у 24 (44,4%) пострадавших — сочетание травм 4-х и более анатомических областей тела. Средний балл тяжести травмы по шкале ISS оценивался в 41,9±8,7 баллов. Объем кровопотери составил 3033±1197 мл. ИВЛ продолжительностью до 1 суток проводили у 54 (24%) пострадавших, до 2 суток — у 12 (5,3%), до 3 суток — у 16 (7,1%) и свыше 3 суток — у 122 (54,2%). Неинвазивную вентиляцию легких использовали у 10 (4,4%) пациентов; в 11 (4,9%) наблюдениях показаний к ИВЛ не было.

Течение травматической болезни у 158 пациентов осложнилось нозокомиальной пневмонией, среди которых выделена отдельная группа — 14 пострадавших, у которых на фоне тяжелой абсцедирующей пневмонии произошла генерализация процесса, и развивался тяжелый сепсис. Диагностику нозокомиальной пневмонии проводили с использованием критериев, изложенных в Российских национальных рекомендациях: «Нозокомиальная пневмония у взрослых» [12]. Нозокомиальную пневмонию диагностировали на 3—5 сутки после травмы. Основными возбудителями пневмонии у больных на ИВЛ являлись грамотрицательные бактерии — 86,4%. Среди них преобладали *Acinetobacter* sp. (30,5%), *K.pneumoniae* (22,0%), *V.sepacia* (13,2%) и *Paeruginosa* (10,2%). Оставшиеся 10,5% грамотрицательных бактерий — другие энтеробактерии. Золотистый стафилококк встречался в 11,9% и дрож. грибы рода *Candida* — в 1,7% случаев. Диагноз сепсиса выставляли в соответствии с международными критериями [13].

При поступлении пострадавших случайным образом (метод конвертов) разделили на 2 группы: 1-я (*n*=126), в которой стандартное интенсивное лечение дополняли ранней иммунозаместительной терапией (РИЗТ); 2-я (*n*=99), в которой интенсивное лечение проводили в полном объеме, но без РИЗТ.

Группы не различались по демографическим показателям, тяжести травмы и объему кровопотери (табл. 1), а также по количеству пациентов с травмой головы и груди. РИЗТ проводили путем внутривенного вливания донорского иммуноглобулина IgG в дозе 150—200 мл ежедневно

14 patients with generalization of the acute pneumonia and who developed severe sepsis. Diagnosis of nosocomial pneumonia was carried out using the criteria set out in the Russian national recommendations, «Nosocomial pneumonia in adults» [12]. Nosocomial pneumonia diagnosed by 3—5 days after injury. The diagnosis of sepsis was exhibited in accordance with the international criteria [13].

Immunological evaluation was performed in 1—3 days and 6—9 days after injury and included determining the relative and absolute number of lymphocyte populations: CD3⁺-T lymphocytes, CD19⁺ B-lymphocytes, helper CD4⁺ T cells, cytotoxic CD8⁺ T cells. The immunoregulatory index (IRI) evaluated as a ratio of CD4⁺ T cells to CD8⁺ T cells and concentration of immunoglobulins A, G, M (IgA, IgG, IgM) were determined. The absorption activity of neutrophils and bactericidal activity (oxygen metabolism) were determined by a latex test and spontaneous and stimulated NBT test (nitroblue tetrazolium) (sp.NBT and ind.NBT), correspondingly. Coefficient of activation (CA), reflecting reserve bactericidal capacity of phagocytes (ind.NBT/sp.NBT) was computed based on obtained results for each sample. The profile of serum circulating immune complexes included three parameters: high (BTSIK), medium (STSİK) and small (MTSİK) determined by precipitation with polyethylene glycol. as well as the Concentration of C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) were determined by routine clinical commercially available tests.

Early immune therapy included donor immunoglobulin for intravenous infusion (Nnormal Immunoglobulin for injections, Mikrogen, Moscow, Russia) at a dose of 150—200 ml (7,5—10 g IgG) daily for the first three days. Depending on the treatment, all patients were divided into two groups: I group, with 126 patients received standard intensive treatment, which was supplemented by intravenous administration of immunoglobulin on the first 12 hours of injury, and group II, with 99 patients who received standard intensive treatment without immune therapy (Table 1). Immunological criteria for evaluation included 9 immune status parameters with proven diagnostic value varying during the aseptic and bacterial inflammations: total leukocytes count, relative amount of lymphocytes including subsets of T-cells, latex test, sp.NBT/ind.NBT tests, concentrations of IgA, IgG, IgM. Our previous studies identified ranges of variation of these parameters in 1—3 days in patients with a smooth flow of post-traumatic period, which allowed them to be considered as an adequate responses of the immune system to damaging factors [14, 15].

The results were statistically processed using the package «SPSS 11.5». In characterizing the random variables, we pointed out the average (*M*) of random variables, standard deviation (*α*) and the sample size (*n*). For comparison of quantitative data non-parametric Mann-Whitney U was employed due to character of distribution of variables. The statistical significance of differences between groups was tested using Chi-square test for contingency tables (2×2) [16 17].

Таблица 2. Влияние ранней иммунотерапии на развитие инфекционных осложнений и исходы
Table 2. Influence of early immunotherapy on the development of infectious complications and outcomes

Parameters	Value of parameters in the groups			
	I	II	χ^2	P
Number of patients in group, <i>n</i>	126	99		
Mechanical ventilation over 3 days, <i>n</i> (%)	53 (42.1%)*	69 (69.7%)*	17.055	0.000
Pneumonia, <i>n</i> (%)	75 (59.5%)*	83 (83.8%)*	15.674	0.000
Sepsis, <i>n</i> (%)	5 (3.9%)	9 (9.1%)	2.493	0.114
Died, <i>n</i> (mortality %)	14 (11.1%)*	23 (23.2%)*	5.928	0.015
Average hospital stay	12,5#	20,2#		

Note (примечание). Parameters — показатели; number of patients in group, *n* — количество больных в группах, *n*; Mechanical ventilation over 3 days, *n* (%) — с ИВЛ свыше 3 суток; pneumonia, *n* (%) — пневмония; sepsis, *n* (%) — сепсис; died, *n* (mortality %) — умерло (смертность %); Average hospital stay — длительность пребывания в ОРИТ; value of parameters in the groups — значение показателей в группах. * — the differences were significant between groups by chi-square test for contingency tables (2×2) различия достоверны между группами по критерию χ^2 ; # — the differences between the two groups were significant by Mann-Whitney test, $P < 0.05$ — различия между двумя группами были значимыми по критерию Манн-Уитни.

в течение первых трех суток, начиная с первых 12 часов от момента травмы.

Иммунологическое исследование выполняли в 1–3 и 6–9-е сутки после травмы. Определяли относительное и абсолютное количество лимфоцитов основных популяций: (CD3⁺) — Т-лимфоцитов и (CD19⁺) — В-лимфоцитов, субпопуляций Т-клеток: (CD4⁺) Т-хелперов и (CD8⁺) Т-цитотоксических лимфоцитов с расчетом иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺ (ИРИ), концентрации иммуноглобулинов классов А, С, М (IgA, IgG, IgM). Исследовали также поглотительную активность нейтрофилов с помощью латекс-теста и бактерицидную активность (кислородный метаболизм) — с помощью спонтанного и индуцированного НСТ-тестов (сп.НСТ и инд.НСТ) с расчетом коэффициента активации (КА), отражающего резервной бактерицидной потенциал фагоцитирующих клеток (инд.НСТ/ сп.НСТ). Определяли содержание в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов трех величин: больших (БЦИК), средних (СЦИК) и мелких (МЦИК) методом осаждения полиэтиленгликолем, а также концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ).

В качестве иммунологических критериев для оценки характера иммунного ответа в 1–3 сутки после травмы были выбраны 9 интегральных параметров иммунного статуса, изменяющихся в ходе развития асептического и бактериального воспаления, и имеющих доказанную диагностическую значимость: общее количество лейкоцитов, относительное количество лимфоцитов, в том числе Т- В-клеток, латекс, сп.НСТ и инд.НСТ-тесты, концентрация IgA, IgG, IgM. Нашими предыдущими исследованиями определены диапазоны изменений этих параметров в 1–3 сутки у пострадавших с гладким течением посттравматического периода, что позволило их считать отражением адекватного ответа иммунной системы на комплексное действие повреждающих факторов [14, 15].

Полученные результаты были обработаны методами математической статистики с использованием пакета «SPSS 11.5». При характеристике случайных величин, указывали математическое ожидание (*M*) случайной величины (\pm) α (стандартное отклонение) и объем выборки *n*. Для сравнения количественных данных использовался непараметрический критерий U Манна-Уитни. Статистическая значимость связи признаков в группах проверяли с помощью хи-квадрата Пирсона для таблиц сопряженности (2×2) [16, 17].

Результаты и обсуждение

Ранняя иммунозаместительная терапия оказалась эффективной лечебно-профилактической мерой. В 1-й группе пострадавших (табл. 2) было меньше наблюдений с продолжительностью ИВЛ более 3 сут., а также были ниже частота развития пневмонии и ле-

Results and Discussion

Majority of patients (78.6%) with the severity of damage on a scale ISS ≥ 30 points and the amount of acute blood loss ≥ 2000 ml from the first day of the injury experienced of a disbalance of cellular and humoral immune system parameters with a marked decrease of immunoglobulins level that was most significant for IgG. The analysis of the dynamics of immune system parameters was performed in post-traumatic period. The duration of mechanical ventilation, incidence of infectious pulmonary complications, and outcomes were considered. Table 2 describes two groups that included patients of comparable age, sex, severity of damage assessment point on the scale of ISS, and the volume of acute blood loss. Comparative analysis show significant differences between patients with standard therapy and immune therapy initiated on the first day after the injury and with distinct in durations of mechanical ventilation and infectious pulmonary and septic complications average value of bed-day stay in the ICU and mortality (Table 2),

In group I there were 53 patients (42.1%), who carried out the mechanical ventilation for more than three days, whereas group II included more patients (69 patients, or 69.7%). In group I, pneumonia 75 patients (59.5%) developed pneumonia, 5 (3.9%) developed sepsis, whereas in the comparison group 83 patients (83.8%) developed pneumonia and 9 patients (9.1%) developed sepsis. Fourteen patients of the I group died (11.1%) and 23 (23.2%) patients died in group II.

Comparative analysis of the dynamics of immunological parameters showed significant differences between groups depending on the ongoing immunotherapy. Figure 1 demonstrates changes in the concentration of IgA, IgM, IgG during the observation period in both groups.

As can be seen from the data presented in Fig. 1, changes in the concentration of immunoglobulin depended on the ongoing immunotherapy. By 6–9 days patients of group I demonstrated significant ($p < 0.05$) increase in the concentration of immunoglobulin of all classes, while patients in group II experienced significant decrease in IgG concentration ($p < 0.05$).

Fig. 1, *b* shows the changes in total number of leukocytes and relative amount of lymphocytes influenced sub-

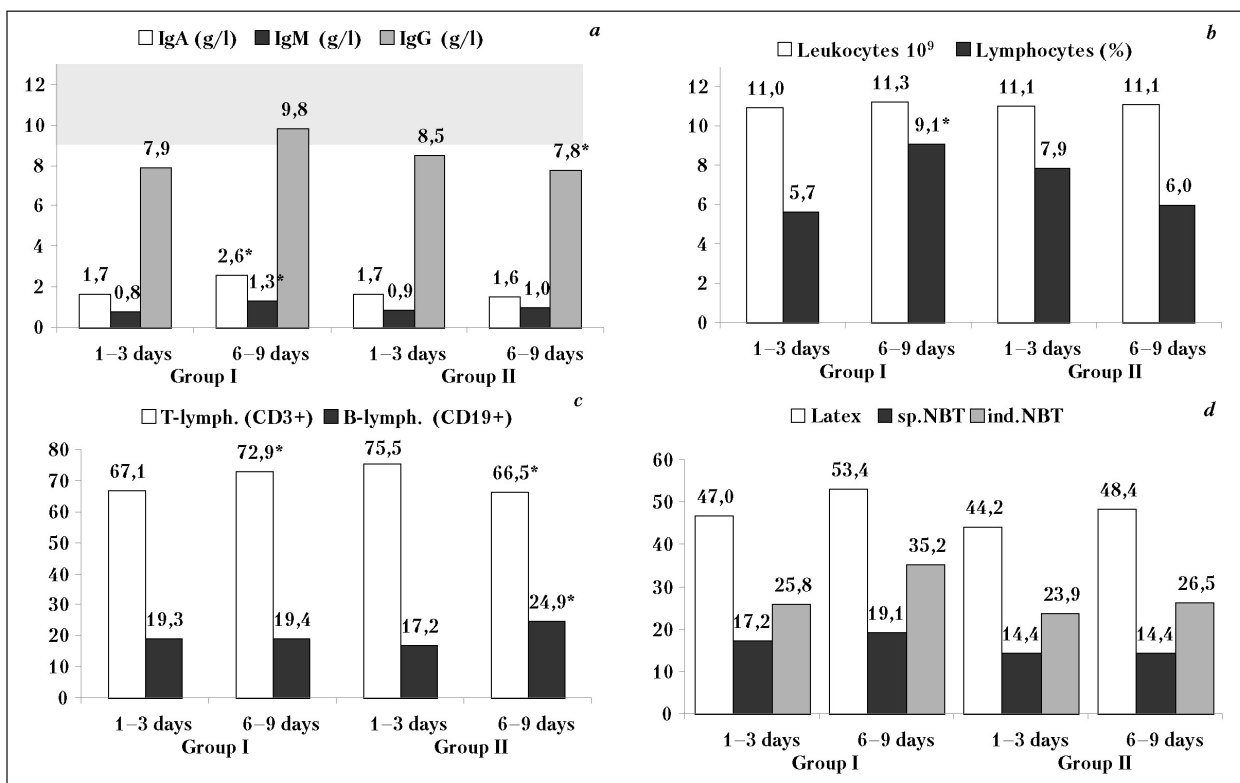


Рис. 1. Динамика параметров иммунограммы уровня у пострадавших в исследованных группах:

Fig. 1. Dynamics of immunological parameters in patients depending on the immunotherapy.

Note (примечание): groups – группа; days – дни; * – Intergroup differences were significant by Mann-Whitney U-test ($P < 0.05$) (внутригрупповые различия достоверны по критерию U-Манна-Уитни, $p < 0.05$). *a* – IgA, IgM, IgG – иммуноглобулины: IgA, IgM, IgG; *b* – the relative number of leukocytes and lymphocytes – относительное количество лейкоцитов и лимфоцитов; *c* – the main populations of T- and B-lymphocytes – основные популяции Т- и В-лимфоцитов; *d* – absorptive activity and oxygen metabolism of phagocytic cells – поглотительная активность и кислородный метаболизм фагоцитирующих клеток; latex – латекс-тест; sp.NBT-test – spontaneous nitroblue tetrazolium test – спонтанный тест с нитросиним тетразолием; ind.NBT – induced nitroblue tetrazolium test – индуцированный тест с нитросиним тетразолием.

тальность. Частота развития сепсиса не имела межгрупповых отличий.

Сравнительный анализ динамики параметров иммунограммы у пострадавших сравниваемых групп также выявил существенные различия в зависимости от проводимой иммунотерапии. Изменения концентрации IgA, IgG, IgM за период наблюдения, в сравниваемых группах, представлены на рис. 1.

Как следует из данных, представленных на рис. 1, *a*, у пострадавших в группах I и II, изменение концентрации иммуноглобулинов имело разнонаправленный характер и зависело от проводимой иммунотерапии. К 6–9 суткам в I группе отмечали повышение ($p < 0,05$) концентрации иммуноглобулинов всех классов, тогда как у пострадавших II группы отмечали снижение IgG ($p < 0,05$) и тенденцию к уменьшению уровня других иммуноглобулинов.

Интегральными показателями, характеризующими ответ клеточного звена иммунной системы на воспаление, являются общее количество лейкоцитов и популяционный состав лимфоцитов (CD3⁺-клеток). На рис. 1, *b* представлено изменение общего числа лейкоцитов и относительного количества лимфоцитов под влиянием заместительной иммунотерапии.

Как следует из данных рисунка, проведение заместительной иммунотерапии не влияло на динамику

stitution immunotherapy. As follows from the figure, holding the immunotherapy substitution did not affect the dynamics of the total number of leukocytes, but facilitated a significant ($p < 0,05$) increase in the proportion of lymphocytes. Basic regulatory populations – CD3⁺ T lymphocytes were significantly increased. The relative amount of CD19⁺ B lymphocytes and their function was not changed. In patients of group II there was a further decline of relative number of lymphocytes (Fig. 1, *b*), including CD3⁺ T cells and a significant ($p < 0,05$) increase in the proportion of CD19⁺ B cells (Fig. 1, *c*). The lack of increase in the concentration of immunoglobulins in patients of group II, as reflected in Fig. 1, *a*, may indirectly indicate the functional inferiority the population of CD19⁺ B lymphocytes.

The study of the dynamics of the absorption (Latex test) and bactericidal activity of phagocyte cells (NBTsp and NBTind tests) also revealed differences between two groups (see Fig. 1, *d*).

In group I changes of all investigated parameters presumably reflected the preservation of functional activity of neutrophils. Moreover, the normalization of the absorptive activity of phagocytes accompanied by a marked increase in the AC reflecting the reserve of bactericidal potential (Ind.NBT / Sp.NBT) in group I to 0.35,

общего числа лейкоцитов, но способствовало увеличению ($p<0,05$) доли лимфоцитов. На рис. 1, в представлено изменение популяционного состава лимфоцитов, демонстрирующего увеличение ($p<0,05$) основной регулирующей популяции — CD3⁺(T)-лимфоцитов. Относительное количество CD19⁺(B)-лимфоцитов и их функция при этом не менялись. У пострадавших II группы отмечено дальнейшее снижение относительного количества лимфоцитов (рис. 1, б), а в их числе — уменьшение доли CD3⁺ и увеличение ($p<0,05$) доли CD19⁺-клеток (рис. 1, в). Отсутствие прироста концентрации иммуноглобулинов у пациентов II группы, отраженное на рис. 1, а, косвенно указывает на функциональную неполноценность популяции CD19⁺(B)-лимфоцитов.

Исследование динамики поглотительной (Лактест-тест) и бактерицидной активности фагоцитирующих клеток (НСТсп. и НСТинд.-тесты) также выявило различия в сравниваемых группах (рис. 1, з). При проведении заместительной иммунотерапии (I-я группа) изменение всех исследованных показателей отражало сохранение функциональной активности нейтрофилов. Более того, нормализация поглотительной активности фагоцитов сопровождалась заметным увеличением КА, отражающего резервный бактерицидный потенциал (Инд.НСТ/Сп.НСТ), в I группе на 0,35, тогда как во II группе (без иммунотерапии), на фоне сохраняющейся низкой поглотительной активности (норма $55\pm 2,5\%$) — только на 0,19.

Как следует из данных рисунка 2, в обеих группах уже в первые сутки с момента травмы, отмечали значительное повышение среднего уровня ПКТ, однако динамика его существенно различалась в зависимости от проведения ранней иммунозаместительной терапии. На 6–9 сутки в группе I (с ранней иммунотерапией) отмечали значимое ($p<0,05$) снижение среднего уровня ПКТ с 3,3 до 0,7 нг/мл, в то время как в группе II (без иммунотерапии) на 6–9 сутки уровень ПКТ повысился с 3,4 до 4,9 нг/мл.

Таким образом, динамика исследованных иммунологических параметров подтверждает обоснованность проводимой ранней иммунозаместительной терапии, эффективность которой подтверждена уменьшением на 27,6% доли пострадавших, которым ИВЛ проводили более трех суток, на 24,3% — доли пациентов с пневмонией, развившейся в ранние сроки, на 5,2% — больных с сепсисом и на 12,1% — числа умерших.

Представление о том, что иммунная система выполняет только одну функцию — защиту организма от внедрения всего чужеродного, давно устарела. В настоящее время доказано, что иммунная система также реализует и контролирует системную воспалительную реакцию, развивающуюся в ответ на повреждение тканей. В этом участвуют действующие содружественно разные регуляторные сетевые системы одинаковой степени сложности. С клинической точки зрения тяжелая травма расстраивает нормальные иммунные функции и создает предпосылки к развитию опасных инфекци-

whereas in group II (without immunotherapy-less values were obtained (0.19).

Figure 2 shows a significant increase in the average level of PCT in both groups, however, the dynamics of PCT varied significantly depending on early immune therapy. On 6–9 days in group I (with early immunotherapy) patients demonstrated significant ($p<0.05$) decrease of PCT values (from 3.3 to 0.7 ng / ml), while in group II (no immunotherapy) at the PCT level increased from 3.4 to 4.9 ng / ml.

ROC-analysis revealed the importance of the severity of damage to ISS scale and scope of acute blood loss for the early prediction (within the first 12 hours after injury) immune disbalance in patients with severe polytrauma, the values of the area under the curve amounted to scale ISS — 0,844 and magnitude of acute blood loss — 0,759.

Significant dependence of infectious pulmonary complications of immune disbalance was confirmed by contingency tables (2×2), Pearson Chi-square = 49.505 ($p<0.001$).

Thus, the dynamics of the studied immunological parameters confirms the validity of ongoing early immune therapy, the effectiveness of which is confirmed by a decrease of 27.6% share of the patients, which was carried out over three ventilator days, 24.3% — the proportion of patients with pneumonia, in the early stages, to 5.2% — of patients with sepsis, by 12.1% — the number of deaths. Average length of stay in the ICU decreased from 20.2 to 12.5 bed-days.

Currently it is evident that the immune system not only defends against infectious pathogens but implements and monitors the systemic inflammatory response that develops in response to tissue damage. From a clinical point of view, a serious injury upsets normal immune function and predisposes to the development of infectious complications in patients of post-traumatic period [18, 19]. Disbalance of immune function and access to the circulation at early stages post-insult (first day after trauma or major surgery) of pro-and/or anti-inflammatory cytokines, acute phase proteins including C-reactive protein and procalcitonin, have been repeatedly reported in the scientific literature [20]. It is known that extensive tissue damage accompanied the massive blood loss affects both adaptive and innate immune system [21, 22]. Neutrophils play an important role in the immune response to infection. To protect the body, these phagocytic cells possess an impressive array of bactericidal weapons, including a number of toxic oxygen radicals and proteolytic enzymes involved in defense against pathogens. In early posttraumatic period, when infectious infestation is not yet playing a determining role in the pathogenesis of systemic inflammatory response, activated neutrophils penetrated into the focus of damage or inflammation may further aggravate damaging the tissues [23]. It has been shown that increased production of reactive oxygen radicals by neutrophils in combined injury correlates with the severity of damage on an ISS and length of ISU stay [24]. It has been suggested that the lungs of injured patients are the main target of both reactive oxygen species and bacterial aggression during the systemic inflammatory response in which the bactericidal effector function of alveolar cells that contributes to the

онных осложнений у пострадавших в посттравматическом периоде [18, 19]. Дисбаланс иммунных функций и выход в циркуляцию в ранние сроки (в первые сутки после травмы или обширной операции) про- или противовоспалительных цитокинов, белков острой фазы, включая С-реактивный белок и прокальцитонин, широко освещены в научной печати [20]. В меньшей степени затронуты вопросы, касающиеся процессов активации или подавления функции клеточного звена иммунной системы, в том числе нейтрофилов, изменения популяционного состава лимфоцитов при тяжелых повреждениях тканей организма. Тем не менее, известно, что в результате обширного повреждения тканей, сопровождающегося массивной кровопотерей, страдают как системы адаптивного, так и врожденного иммунитета [21, 22]. Нейтрофилы играют важную роль в обеспечении иммунного ответа организма на инфекцию. Для защиты организма эти фагоцитирующие клетки обладают внушительным набором бактерицидного оружия, включая целый ряд токсичных радикалов кислорода и протеолитических ферментов, которые могут быть задействованы при вторжении патогенов. В раннем посттравматическом периоде, когда инфекционная инвазия еще не играет определяющей роли в патогенезе системного воспалительного ответа, проникшие в очаги повреждений или воспаления активированные нейтрофилы могут дополнительно повредить ткани [23]. Показано, что усиление продукции активных кислородных радикалов нейтрофилами при сочетанной травме коррелирует с тяжестью повреждений по шкале ISS, продолжительностью пребывания в ОРИТ [24]. Высказано предположение, что легкие травмированных пациентов являются основной мишенью кислородно-радикальной и бактериальной агрессии в ходе системного воспалительного ответа, при котором подавляется бактерицидная функция эффекторных альвеолярных клеток, что способствует развитию нозокомиальной пневмонии [25]. Нами показано, что доля спонтанно активированных нейтрофильных лейкоцитов в циркулирующей крови уже в первые часы после травмы вдвое превысила норму.

Известно, что иммуноглобулины способны не только связывать бактериальные антигены и токсины, но и уменьшать активность воспалительных реакций за счет нейтрализации активированного комплемента, down-нейтрализации гиперактивных клеток, активации клеточных механизмов нейтрализации антигенов, диссоциации иммунных комплексов, а также влияют на пролиферацию и созревание клеток иммунной системы. Поэтому включение содержащих их препаратов в комплексное лечение пострадавших с тяжелой сочетанной травмой и большой кровопотерей должно способствовать быстрому восстановлению баланса компонентов иммунной системы, участвующих в реализации воспалительных реакций и противоинфекционного иммунитета.

Можно предположить, что наибольшее значение в обеспечении противоинфекционного иммунитета, в том числе полноценного фагоцитоза, играет IgG. Дина-

development of nosocomial pneumonia is suppressed [25]. We have shown that the proportion of spontaneously activated neutrophils in the circulating blood in the first hours after the injury exceeds the norm twice.

It is known that immunoglobulins are not only able to bind bacterial antigens and toxins, but also reduce the activity of inflammatory reactions due to the neutralization of activated complement, down-neutralization of hyperactive cells, activation of cellular mechanisms of neutralization of antigens, through immune complex dissociation, as well as affect the proliferation and maturation of cells of the immune system. Therefore, the inclusion of preparations containing it in the complex treatment of patients with severe polytrauma and a large blood loss should contribute to the rapid recovery of the balance of the components of the immune system involved in the inflammatory responses and anti-infectious immunity.

Development of an immune imbalance in early post-traumatic period is closely related to the severity of the injury and the amount of acute blood loss, as evidenced by performed ROC-analysis.

Significant dependence of IPC on immune imbalance is confirmed by statistical analyses as revealed by contingency tables.

IgG possesses the highest value in providing anti-infectious immunity, including full phagocytosis. Persistent deficit of IgG in the early posttraumatic period might be the base for the employment of substitution immunotherapy.

The dynamics of the investigated immunological parameters confirm the validity and effectiveness of this therapy in patients with high risk of PLD from the first day of their stay in the ICU.

During the first week of the beginning of the intensive care unit, only victims who received transfusions of donor immunoglobulin, experience significant increase of levels of immunoglobulins of all classes, restoration of population of CD3⁺ and CD19⁺ lymphocytes and subpopulations of T-lymphocytes (the ratio of CD4⁺ and CD8⁺ T cells). Dynamics of PCT confirms the usefulness of immune therapy (Fig. 2). If the first day of the injury provokes an increase in CT level, the dynamics at 6th–9th day shows considerable dependence on the holding of early immune therapy. In group I there was a significant decrease in the average PCT, while in group II PCT increased indicating the continuation of the inflammatory process.

Positive dynamics of laboratory parameters are completely consistent with the clinical course of the dynamics of a post-traumatic period. In group I, there were less patients who required prolonged mechanical ventilation, which in the early stages developed pneumonia and subsequently — septic complications.

Conclusion

Early immune therapy significantly reduced ($p < 0.05$) the number of patients with a duration of mechanical ventilation for more than 3 days, and there was

мика исследованных иммунологических параметров подтверждает обоснованность и эффективность такой терапии у пострадавших с высоким риском развития ИЛО с первых суток их пребывания в ОРИТ.

В течение первой недели от начала интенсивной терапии только у пострадавших, получавших трансфузии донорского иммуноглобулина, отмечено повышение уровня иммуноглобулинов всех классов, восстановление популяционного состава CD3⁺ и CD19⁺-лимфоцитов и субпопуляционного состава Т-лимфоцитов (соотношения CD4⁺ и CD8⁺). На фоне заместительной иммунотерапии не происходило значимого увеличения числа активированных нейтрофилов, однако, их резервный бактерицидный потенциал заметно увеличился к тем срокам, когда развиваются гнойно-септические осложнения. У пациентов группы сравнения в соответствующие сроки отмечено снижение уровня ИСС, дефицит которого свидетельствует о его значительном потреблении на фоне неспецифического воспаления в 1–2 сутки и на фоне развившихся в более поздние сроки инфекционных осложнений. Относительное количество CD19⁺(B)-лимфоцитов при этом оставалось на высоком уровне, что, тем не менее, не обеспечивало синтез иммуноглобулинов, что косвенно указывает на недостаточность синтетической функции, регулируемой В-клеточным звеном иммунной системы.

О стихании активности воспалительного процесса на фоне проводимой иммунозаместительной терапии свидетельствует также динамика ПКТ (рис. 2). Если в первые сутки травма провоцирует повышение уровня ПКТ, то на 6–9 сутки динамика его существенно различается в зависимости от проведения ранней иммунозаместительной терапии. В группе I отмечено достоверное снижение среднего уровня ПКТ, в то время как в группе II отмечается повышение его уровня, что свидетельствует о воспалительном процессе.

Положительная динамика лабораторных параметров полностью совпадала с клинической динамикой течения посттравматического периода. В 1-й группе пострадавших было меньше пациентов, которым потребовалась длительная ИВЛ, у которых в ранние сроки развилась пневмония и в последующем — инфекционно-легочные осложнения.

Литература

1. Мороз В.В., Кузовлев А.Н., Половников С.Г., Стец В.В., Варварин В.В. Ингаляционный тобрамицин в лечении тяжелых нозокомиальных пневмоний. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 5–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-2-5>
2. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Половников С.Г. Ингаляционные антибиотики в лечении нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (6): 61–70. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-61>
3. Яковлев А.Ю., Гуцица Н.Н., Ниязматов А.А., Зайцев Р.М., Голубцова Е.Ю., Рыбикова М.А. Ранняя оценка эффективности антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии путем количественного определения липополисахарида. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (6): 45–49. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-45>
4. Kollef M.H. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med*. 2004; 32 (6): 1396–1405. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000128569.09113.FB>. PMID: 15187525
5. Ермолов А.С., Абакумов М.М., Соколов В.А., Картавенко В.И., Галанкина И.Е., Гараев Д.А. Структура госпитальной летальности при со-

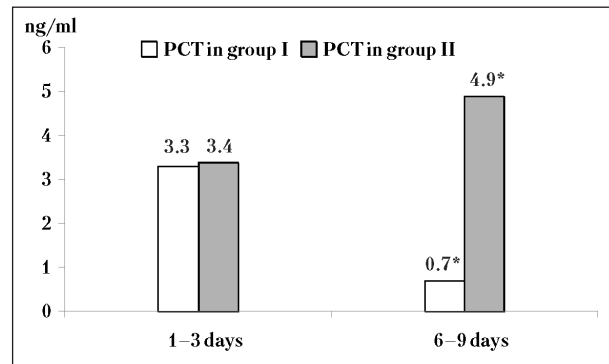


Рис. 2. Динамика среднего уровня прокальцитонина в зависимости от терапии.

Fig. 2. Dynamics of procalcitonin depending on immunotherapy.

Note (примечание): procalcitonin (PCT) — прокальцитонин; groups — группа; days — дни; * — Intergroup differences were significant by Mann-Whitney U test ($P<0.05$), and there was a significant difference between groups I and II (6–9 days) (U-test, $P<0.05$) (различия между группами I и II достоверны по критерию U-Манна-Уитни $p<0,05$ на 6–9 дни).

a significant ($p<0.05$) decrease in the number of patients with infectious pulmonary complications and a significant reduction ($p<0.05$) of bed days in the ICU. These changes were accompanied by a reduction in mortality in the group of patients with severe polytrauma receiving intravenous immunoglobulin immunotherapy.

Выводы

Ранняя иммунозаместительная терапия донорским иммуноглобулином IgG 7,5–10,0 в сутки с первых 12 часов после травмы) является эффективной патогенетически обоснованной лечебно-профилактической мерой у пострадавших с ТСТ и сопровождается коррекцией лабораторных признаков иммунодефицита. В результате иммунозаместительной терапии уменьшается число наблюдений с длительностью ИВЛ более 3 сут, уменьшается частота нозокомиальной пневмонии и летальность, а также укорачивается койко-день в отделении реанимации.

References

1. Moroz V.V., Kuzovlev A.N., Polovnikov S.G., Stets V.V., Varvarin V.V. Ingalyatsionnyi tobramitsin v lechenii tyazhelykh nozokomialnykh pnevmonii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Inhaled tobramycin in the treatment of severe nosocomial pneumonias. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (2): 5–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-2-5>. [In Russ.]
2. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Polovnikov S.G. Ingalyatsionnye antibiotiki v lechenii nozokomialnoi pnevmonii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Inhaled antibiotics in the treatment of nosocomial pneumonia. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (6): 61–70. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-61>. [In Russ.]
3. Yakovlev A.Yu., Gushchina N.N., Niyazmatov A.A., Zaitsev R.M., Golubtsova E.Yu., Ryabikova M.A. Rannyya otsenka effektivnosti antibakterialnoi terapii nozokomialnoi pnevmonii putem kolichestvennogo opredeleniya lipopolisakharida. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Early evaluation of the efficiency of antibiotic therapy for by quantifying lipopolysaccharide. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (6): 45–52. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-45>. [In Russ.]
4. Kollef M.H. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med*. 2004; 32 (6): 1396–1405. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000128569.09113.FB>. PMID: 15187525

- четанной травме и пути ее снижения. *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова*. 2006; 9: 16–20. PMID: 17047627
- Хубутия М.Ш., Шабанов А.К. Основные причины летальности у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в отделении реанимации. *Скорая мед. помощь*. 2010; 11 (3): 64–69.
 - Егорова Н.И., Власенко А.В., Мороз В.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г. Вентилятор-ассоциированная пневмония: диагностика, профилактика, лечение (современное состояние вопроса). *Общая реаниматология*. 2010; 6 (1): 79–88. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-79>
 - Гуманенко Е.К., Огарков П.И., Лебедев В.Ф., Бояринцев В.В., Кузин А.А. Инфекционные осложнения политравм: микробиологические и эпидемиологические аспекты. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова*. 2006; 165 (5): 56–62. PMID: 17315690
 - Пивоварова Л.П., Ариксина О.Б., Кладухина Н.А. Иммунологические критерии инфекционных осложнений при тяжелой механической травме. В кн.: Сочетанная и множественная механическая травма. Сб. науч. трудов. СПб.; 1997: 127–141.
 - Абакумов М.М., Булава Г.В. Повреждения груди, живота и иммунная система. М.: СТРОМ; 2006: 171.
 - Булава Г.В., Никитина О.В., Dorfman A.G., Manykin I.E. Опыт применения пентаглобина при травме груди и живота с массивной кровопотерей. *Вестн. интенс. терапии*. 2006; 4: 3–6.
 - Чучалин А.Г. (ред.). Нозокомиальная пневмония у взрослых. Национальные рекомендации. М.; 2009.
 - Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S.M., Vincent J.L., Ramsay G.; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (4): 1250–1256. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>. PMID: 12682500
 - Булава Г.В., Боровкова Н.В., Хватов В.Б., Гюлков М.А. Оценка тяжести иммунных расстройств и прогнозирование развития гнойно-септических осложнений у пациентов с неотложной хирургической патологией. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова*. 2009; 168 (3): 10–16. PMID: 19663272
 - Боровкова Н.В., Булава Г.В., Ермолов А.С., Хватов В.Б., Абакумов М.М. Способ оценки степени тяжести иммунных расстройств у больных с хирургическими заболеваниями. Патент РФ на изобретение №2314531.
 - Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ. М.: Мир; 1982: 488.
 - Петри А., Себин К. Наглядная статистика в медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2003: 144.
 - Murphy T.J., Paterson H.M., Mannick J.A., Lederer J.A. Injury, sepsis, and the regulation of Toll-like receptor responses. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 75 (3): 400–407. <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0503233>. PMID: 14557385
 - Keel M., Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005; 36 (6): 691–709. <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2004.12.037>. PMID: 15910820
 - Mannick J.A., Rodrick M.L., Lederer J.A. The immunologic response to injury. *J. Am. Coll. Surg.* 2001; 193 (3): 237–244. [http://dx.doi.org/10.1016/S1072-7515\(01\)01011-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1072-7515(01)01011-0). PMID: 11548792
 - Zellweger R., Ayala A., DeMaso C.M., Chaudry I.H. Trauma-hemorrhage causes prolonged depression in cellular immunity. *Shock*. 1995; 4 (2): 149–153. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-199508000-00012>. PMID: 7496901
 - Abraham E., Freitas A.A. Hemorrhage produces abnormalities in lymphocyte function and lymphokine generation. *J. Immunol.* 1989; 142 (3): 899–906. PMID: 2492333
 - Swain S.D., Rohn T.T., Quinn M.T. Neutrophil priming in host defense: role of oxidants as priming agents. *Antioxid. Redox Signal.* 2002; 4 (1): 69–83. <http://dx.doi.org/10.1089/152308602753625870>. PMID: 11970845
 - Brown G.E., Silver G.M., Reiff J., Allen R.C., Fink M.P. Polymorphonuclear neutrophil chemiluminescence in whole blood from blunt trauma patients with multiple injuries. *J. Trauma*. 1999; 46 (2): 297–305. <http://dx.doi.org/10.1097/00005373-199902000-00017>. PMID: 10029037
 - Muehlstedt S.G., Richardson C.J., Lyte M., Rodriguez J.L. Systemic and pulmonary effector cell function after injury. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (6): 1322–1326. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200206000-00029>. PMID: 12072689
 - Ermolov A.S., Abakumov M.M., Sokolov V.A., Kartavenko V.I., Galankina I.E., Garaev D.A. Структура госпитальной летальности при сочетанной травме и пути ее снижения. [Structure of hospital lethality in polytrauma and ways to reduce it]. *Khirurgiya. Zhurnal Imeni N.I. Pirogova*. 2006; 9: 16–20. PMID: 17047627. [In Russ.]
 - Khubutiya M.Sh., Shabanov A.K. Osnovnyye prichiny letalnosti u postradavshikh s tyazheloi sochetannoi travmoy v otdelenii reanimatsii. [Main mortality reasons at patients with severe polytrauma in the intensive care unit]. *Skoraya Meditsinskaya Pomoshch.* 2010; 11 (3): 64–69. [In Russ.]
 - Egorova N.I., Vlasenko A.V., Moroz V.V., Yakovlev V.N., Alekseyev V.G. Ventilator-assotsirovannaya pnevmoniya: diagnostika, profilaktika, lechenie (sovremennoe sostoyanie voprosa). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Ventilator-associated pneumonia; diagnosis, prevention, treatment (state-of-the-art of the problem)]. *General Reanimatology*. 2010; 6 (1): 79–88. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-79>. [In Russ.]
 - Gumanenko E.K., Ogarkov P.I., Lebedev V.F., Boyarintsev V.V., Kuzin A.A. Infektsionnye oslozhneniya politravm: mikrobiologicheskie i epidemiologicheskie aspekty. [Infectious complications of polytraumas: microbiological and epidemiological aspects]. *Vestnik Khirurgii Imeni I.I. Grekova*. 2006; 165 (5): 56–62. PMID: 17315690. [In Russ.]
 - Pivovarova L.P., Ariskina O.B., Kladukhina N.A. Immunologicheskie kriterii infektzionnykh oslozhnenii pri tyazheloi mekhanicheskoi travme. V kn.: Sochetannaya i mnozhestvennaya travma. Sbornik nauchnykh trudov. [Immunological criteria for infectious complications of severe mechanical injury. In: Concomitant and multiple mechanical injury. Collection of scientific papers]. Sankt Peterburg; 1997: 127–141. [In Russ.]
 - Abakumov M.M., Bulava G.V. Povrezhdeniya grudi, zhivota i immunnaya sistema. [Thoracic and abdominal injuries and the immune system]. Moscow: STROM; 2006: 171. [In Russ.]
 - Bulava G.V., Nikitina O.V., Dorfman A.G., Manykin I.E. Opyt primeneniya pentaglobina pri travme grudi i zhivota s massivnoi krvopoterей. [Experience with pentaglobin used in thoracic and abdominal injuries with massive blood loss]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2006; 4: 3–6. [In Russ.]
 - Chuchalin A.G. (red.). Nozokomialnaya pnevmoniya u vzroslykh. Natsionalnye rekomendatsii. [Adult-onset pneumonia. National guidelines]. Moscow; 2009. [In Russ.]
 - Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S.M., Vincent J.L., Ramsay G.; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (4): 1250–1256. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>. PMID: 12682500
 - Bulava G.V., Bоровкова N.V., Khvatov V.B., Godkov M.A. Otsenka tyazhesti immunnykh rasstroystv i prognozirovanie razvitiya gnoino-septicheskikh oslozhnenii u patsientov s neotlozhnoi khirurgicheskoi patologiei. [Evaluation of severity of immune disorders and prognosis of the development of pyo-septic complications in patients with emergency surgery pathology]. *Vestnik Khirurgii Imeni I.I. Grekova*. 2009; 168 (3): 10–16. PMID: 19663272. [In Russ.]
 - Borokova N.V., Bulava G.V., Ermolov A.S., Khvatov V.B., Abakumov M.M. Sposob otsenki stepeni tyazhesti immunnykh rasstroystv u bolnykh s khirurgicheskimi zabolevaniyami. Patent RF na izobretenie №2314531. [Procedure for estimating the degree of immune disorders in patients with surgical diseases. RF Patent for invention No. 2314531]. [In Russ.]
 - Afifi A., Eizen S. Statistichesky analiz: podkhod s ispolzovaniem EVM. [Statistical analysis: A computer-aided approach]. Moscow: Mir; 1982: 488. [In Russ.]
 - Petri A., Sebin K. Naglyadnaya statistika v meditsine. [Visual statistics in medicine]. Moscow: GEOTAR-Media; 2003: 144. [In Russ.]
 - Murphy T.J., Paterson H.M., Mannick J.A., Lederer J.A. Injury, sepsis, and the regulation of Toll-like receptor responses. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 75 (3): 400–407. <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0503233>. PMID: 14557385
 - Keel M., Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005; 36 (6): 691–709. <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2004.12.037>. PMID: 15910820
 - Mannick J.A., Rodrick M.L., Lederer J.A. The immunologic response to injury. *J. Am. Coll. Surg.* 2001; 193 (3): 237–244. [http://dx.doi.org/10.1016/S1072-7515\(01\)01011-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1072-7515(01)01011-0). PMID: 11548792
 - Zellweger R., Ayala A., DeMaso C.M., Chaudry I.H. Trauma-hemorrhage causes prolonged depression in cellular immunity. *Shock*. 1995; 4 (2): 149–153. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-199508000-00012>. PMID: 7496901
 - Abraham E., Freitas A.A. Hemorrhage produces abnormalities in lymphocyte function and lymphokine generation. *J. Immunol.* 1989; 142 (3): 899–906. PMID: 2492333
 - Swain S.D., Rohn T.T., Quinn M.T. Neutrophil priming in host defense: role of oxidants as priming agents. *Antioxid. Redox Signal.* 2002; 4 (1): 69–83. <http://dx.doi.org/10.1089/152308602753625870>. PMID: 11970845
 - Brown G.E., Silver G.M., Reiff J., Allen R.C., Fink M.P. Polymorphonuclear neutrophil chemiluminescence in whole blood from blunt trauma patients with multiple injuries. *J. Trauma*. 1999; 46 (2): 297–305. <http://dx.doi.org/10.1097/00005373-199902000-00017>. PMID: 10029037
 - Muehlstedt S.G., Richardson C.J., Lyte M., Rodriguez J.L. Systemic and pulmonary effector cell function after injury. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (6): 1322–1326. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200206000-00029>. PMID: 12072689

Поступила 01.04.14

Submitted 01.04.14