

## ИММУННЫЙ СТАТУС В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ ПРИ РАЗВИТИИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Т. И. Борщикова<sup>1</sup>, Н. Н. Епифанцева<sup>1,3</sup>, Г. С. Суржикова<sup>2,3</sup>, Ю. А. Чурляев<sup>1</sup>,  
С. А. Клочкова-Абельянц<sup>3</sup>, Л. Г. Херингсон<sup>1,3</sup>, А. В. Екимовских<sup>3</sup>

<sup>1</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН (Филиал), Новокузнецк

<sup>2</sup> ГОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей»  
Федерального агентства по здравоохранению и соцразвитию,

<sup>3</sup> МЛПУ «Городская клиническая больница №1», Новокузнецк

### Immune Status in the Acute Period of Severe Brain Injury in the Development of Pyoseptic Complications

T. I. Borshchikova<sup>1</sup>, N. N. Epifantseva<sup>1,3</sup>, G. S. Surzhikova<sup>2,3</sup>, Yu. A. Churlyayev<sup>1</sup>,  
S. A. Klochkova-Abelyants<sup>3</sup>, L. G. Kheringson<sup>1,3</sup>, A. V. Yekimovskikh<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Branch of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,  
Russian Academy of Medical Sciences, Novokuznetsk

<sup>2</sup> Department of Anesthesiology and Reanimatology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Education

<sup>3</sup> Town Clinical Hospital One, Novokuznetsk

**Цель исследования.** Изучить динамику показателей иммунного статуса у больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ) и их комплексного использования с интегральными показателями оценки тяжести состояния для определения критериев прогнозирования развития гнойно-септических осложнений. **Материал и методы.** У 53 больных с ТЧМТ в возрасте 17–65 лет на 1, 7, 14-е сутки после травмы исследованы показатели иммунного статуса. Выделены группы: 16 больных без осложнений (1-я группа), 37 больных с гнойно-септическими осложнениями (2-я группа) в остром периоде заболевания. Проведен анализ интегральных шкал SIRS, CPIS, ШКГ, APACHE II, лабораторных показателей (иммунограммы, количества тромбоцитов, растворимых фибрин-мономерных комплексов, уровня среднемолекулярных пептидов) в прогнозировании гнойно-септических осложнений у больных с ТЧМТ. Контрольную группу составили 23 практически здоровых человека. **Результаты.** Выявленные изменения параметров иммунограммы позволяют сделать вывод о наличии у больных с ТЧМТ в остром периоде заболевания выраженного иммунодефицита смешанного генеза по клеточному и гуморальному типу активации иммунной системы на второй неделе заболевания при развитии гнойно-септических осложнений. Снижение иммунорегуляторного индекса менее 1,17 или его увеличение более 2,55 в 1-е сутки после ТЧМТ связано с повышением риска развития гнойно-септических осложнений. Выявлена низкая значимость отдельных показателей иммунограммы и интегральных шкал APACHE II, SIRS, CPIS, ШКГ в прогнозировании развития гнойно-септических осложнений при ТЧМТ. В многофакторном регрессионном анализе при построении прогностических моделей наибольшее значение имели показатели: относительное количество в крови CD3<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов, тромбоцитов, уровень иммуноглобулина М и среднемолекулярных пептидов (при 262 нм) сыворотки, а также количество баллов по шкале ком Глазго и максимальный уровень температуры в сутки исследования. **Заключение.** Предложенные модели прогнозирования гнойно-септических осложнений в остром периоде ТЧМТ могут быть полезны для оптимизации назначения антибактериальных препаратов и иммуномодулирующей терапии. **Ключевые слова:** тяжелая черепно-мозговая травма, прогнозирование гнойно-септических осложнений, показатели клеточного и гуморального иммунитета.

**Objective:** to study the time course of immunological changes in patients with acute severe brain injury (SBI) and their use along with the integrated indices of evaluation of its severity to define criteria for predicting the development of pyoseptic complications. **Subjects and methods.** Immunological parameters were studied in 53 SBI patients aged 17–65 years on days 1, 7, and 14 days after injury. There were 2 groups: 1) 16 patients without complications; 2) 37 patients with pyoseptic complications in the acute period of the disease. The integral scales SIRS, CPIS, Glasgow coma scale (GCS), APACHE II, laboratory parameters (immunograms, platelets, soluble fibrin-monomer complexes, and medium molecular weight peptides) in the prediction of pyoseptic complications were analyzed in patients with SBI. A control group consisted of 23 apparently healthy individuals. **Results.** The found immunological parameters lead to the conclusion that patients with SBI had significant immunodeficiency of mixed genesis by the cellular and humoral types in the acute period of the disease, immune system activation at week 2 of the disease in the development of pyoseptic complications. The decrease in the immunoregulatory index of less than 1.17 or its increase of more than 2.55 on day 1 after SBI was associated with the higher

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Чурляев Юрий Алексеевич  
E-mail: gunii@kuz.ru

conclusion that patients with SBI had significant immunodeficiency of mixed genesis by the cellular and humoral types in the acute period of the disease, immune system activation at week 2 of the disease in the development of pyoseptic complications. The decrease in the immunoregulatory index of less than 1.17 or its increase of more than 2.55 on day 1 after SBI was associated with the higher

risk of pyoseptic complications. Some indices of an immunogram and the integral scales APACHE II, SIRS, CPIS, and GCS were found to be of low importance in the prediction of pyoseptic complications in SBI. Multivariate regression analysis showed that indices, such as the relative blood count of CD3+, CD95+ lymphocytes, platelets, the serum levels of immunoglobulin M and medium molecular weight peptides (at 262 nm), as well as GCS scores and the maximum temperature on the day of the investigation, were of the greatest value in the construction of prognostic models. **Conclusion.** The proposed models for the prediction of pyoseptic complications in the acute period of SBI may be useful in optimizing the use of antibiotics and immunomodulating therapy. **Key words:** severe brain injury, prediction of pyoseptic complications, cellular and humoral immunological parameters.

Тяжелая черепно-мозговая травма, как и другие виды тяжелых травм, сопровождается возникновением неспецифической системной воспалительной реакции с развитием ряда взаимосвязанных патологических синдромов, являющихся ее неотъемлемым компонентом: ДВС-синдрома, синдрома эндогенной интоксикации, синдрома острого повреждения легких, синдрома вторичной иммунологической недостаточности. Иммунодепрессия после ТЧМТ формируется уже с первых суток, характеризуется снижением механизмов специфической и неспецифической защиты организма и является значимым фактором развития гнойно-септических осложнений [1–4]. В остром периоде ТЧМТ наиболее часто встречающимися гнойно-септическими осложнениями, влияющими на течение и прогноз заболевания, являются пневмонии и менингиты. Сохраняется актуальность поиска информативных критериев, позволяющих на ранних этапах тяжелой черепно-мозговой травмы прогнозировать инфекционные осложнения и осуществлять их профилактику [5–7].

Цель исследования — изучить динамику показателей иммунного статуса у больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и их комплексного использования с интегральными показателями оценки тяжести состояния для определения критериев прогнозирования развития гнойно-септических осложнений.

## Материалы и методы

Обследовано 53 больных с ТЧМТ, в возрасте от 17 до 65 лет ( $38,2 \pm 12,3$  лет). Мужчин было 48 (90,5%), женщин — 5 (9,4%). Диагноз ТЧМТ ставили на основании клинко-неврологического статуса, данных краниографии, компьютерной томографии головного мозга, ЭХО-энцефалоскопии, каротидной ангиографии [8]. У 30-и (56,6%) пострадавших травма была закрытой и у 23-х (43,4%) — открытой. В структуре интракраниальных повреждений диагностированы внутричерепные травматические гематомы: субдуральные у 29-и (54,7%), внутримозговые — у 9-и (16,9%), эпидуральные гематомы у 3-х (5,7%), эпи- и субдуральные — у 4-х (7,5%) пострадавших. Тяжелый ушиб головного мозга отмечен у 8-и (15,1%) пациентов. У 48-и больных (90,6%) проведены оперативные вмешательства: у 39-и выполнена декомпрессионная трепанация черепа с удалением внутричерепных гематом, у 8-и удалены очаги разможения мозга, у 1-го наложен вентрикулярный дренаж. У 5-и (9,4%) пациентов с тяжелым ушибом головного мозга оперативных вмешательств не проводили. Респираторную поддержку осуществляли с первых суток у 100% больных аппаратами ИВЛ «Puritan Bennet» (USA) и «Chirana» (Словакия).

Тяжесть травмы оценивали в соответствии с «Классификацией черепно-мозговой травмы», для оценки степени нарушения сознания использовали шкалу ком Глазго (ШКГ) [8], тяжести состояния — шкалу APACHE II [9].

На основании ретроспективного анализа больные были распределены на 2 группы:

1-я группа — 16 больных, у которых послеоперационный период протекал без осложнений,

2-я группа — 37 больных, у которых в послеоперационном периоде формировались гнойно-септические осложнения. В структуре осложнений у больных 2-й группы преобладали пневмонии — у 13-и (35,2%) и бронхиты — у 12-и (32,4%) человек. Менингиты были диагностированы у 4-х (10,8%), инфицированные пролежни в сочетании с бронхитами — у 5-и (13,5%), менингиты в сочетании с пневмонией — у 3-х (8,1%) больных. Пневмонии формировались на фоне острого респираторного дистресс-синдрома I–II стадии, отмечавшегося у всех больных. Для оценки стадии респираторного дистресс-синдрома использовали классификацию В. В. Мороза и А. М. Голубева [10].

При поступлении степень нарушения сознания в выделенных группах по ШКГ была  $6,9 \pm 0,6$  и  $7,1 \pm 0,2$ , соответственно. Летальность в группе 2 составляла 51,4% (умерло 19 больных), в группе 1 — 37,5% (умерло 6 больных).

Комплексное обследование больных включало клиническую оценку неврологического статуса, измерение внутричерепного давления, исследование газового состава, кислотно-щелочного состояния, показателей системы гемостаза, биохимические, гематологические, общеклинические исследования. В динамике определяли показатели клеточного и гуморального иммунитета. Кровь для исследования брали из периферической вены в 1-е, 7-е, 14-е сутки после травмы. Субпопуляционный состав лимфоцитов оценивали по наличию на них поверхностных клеточных антигенов методом непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами, при этом использовали антитела против CD3+ (маркер зрелых лимфоцитов), CD4+ (маркер Т-хелперов/индукторов), CD8+ (маркер цитотоксических лимфоцитов), CD16+ (маркер естественных киллеров), CD20+ (маркер зрелых В-лимфоцитов). Функциональную активность лимфоцитов определяли по экспрессии на них активационных антигенов — CD71+ (Т-лимфоциты с рецептором к трансферрину), CD25+ (Т-лимфоциты с рецептором к интерлейкину-2), CD95+ (антиген апоптоза APO1/Fas на лимфоцитах) и HLA-DR (маркер поздней активации Т- и В-лимфоцитов). Содержание в сыворотке основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и компонентов системы комплемента (C3, C4) определяли иммунотурбидиметрическим методом (тест-системы фирмы «Spinreact», Испания) на автоматическом биохимическом анализаторе «KONELAB 60i» (Финляндия). Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли спектрофотометрическим методом после осаждения полиэтиленгликолем-6000.

Для оценки выраженности дисбаланса иммунной системы вычисляли иммунорегуляторный индекс (ИРИ) — соотношение CD4+/CD8+-лимфоцитов. Степень иммунологических расстройств (ИР) оценивали по методу А. М. Земскова (1995) по следующей формуле: (показатель конкретного больного/показатель, принятый за норму — 1)  $\times 100\%$ . В случае, если рассчитанная величина имела знак «минус», у пациента определялась иммунологическая недостаточность, при знаке «плюс» — гиперфункция иммунной системы. Значения рассчитанного показателя 1–33% соответствовали первой степени, 34–66% — второй степени, более 66% — третьей степени иммунологических расстройств [11].

Использовалась оценка информативности шкалы синдрома системного воспалительного ответа SIRS [12], шкалы оценки развития инфекционных осложнений легких CPIS [13], ШКГ и шкалы APACHE II, а также ряд лабораторных показателей (количество тромбоцитов, среднемолекулярные пепти-

Таблица 1

Иммунологические показатели ( $\bar{X} \pm m$ ) у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой в остром периоде заболевания

Показатель	Контрольная группа (n=23)	Динамика показателей иммунного статуса на этапах исследования (сутки) в группах					
		1-е		7-е		14-е	
		1-я (n=16)	2-я (n=37)	1-я (n=16)	2-я (n=37)	1-я (n=16)	2-я (n=37)
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	6,46 $\pm$ 0,52	10,57 $\pm$ 0,58*	11,20 $\pm$ 0,79*	11,51 $\pm$ 0,74*	10,39 $\pm$ 0,47*	13,07 $\pm$ 0,98*,##	14,87 $\pm$ 0,75*,##
Лимфоциты, %	34,08 $\pm$ 0,82	8,26 $\pm$ 1,38*	9,64 $\pm$ 1,09*	11,77 $\pm$ 0,99*,##	17,93 $\pm$ 1,51*,##	8,00 $\pm$ 2,00*	13,12 $\pm$ 2,35*
Лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$	2,22 $\pm$ 0,09	1,23 $\pm$ 0,24*	0,97 $\pm$ 0,10*	1,14 $\pm$ 0,11*	1,54 $\pm$ 0,13*,##	1,25 $\pm$ 0,33*	1,52 $\pm$ 0,13*,##
CD3, %	64,39 $\pm$ 1,76	52,10 $\pm$ 3,31*	48,30 $\pm$ 2,82*	54,58 $\pm$ 3,12*	57,91 $\pm$ 1,97*,##	53,17 $\pm$ 4,37*	57,86 $\pm$ 2,38*,##
CD3 $\times 10^9/\text{л}$	1,39 $\pm$ 0,11	0,52 $\pm$ 0,09*	0,51 $\pm$ 0,05*	0,63 $\pm$ 0,06*	0,93 $\pm$ 0,08*,##	0,75 $\pm$ 0,18*	0,89 $\pm$ 0,11*,##
CD4 $\times 10^9/\text{л}$	0,70 $\pm$ 0,07	0,27 $\pm$ 0,04*	0,26 $\pm$ 0,03*	0,33 $\pm$ 0,03*	0,49 $\pm$ 0,04*,##	0,39 $\pm$ 0,11*	0,51 $\pm$ 0,07*
CD8 $\times 10^9/\text{л}$	0,50 $\pm$ 0,05	0,22 $\pm$ 0,05*	0,19 $\pm$ 0,03*	0,18 $\pm$ 0,02*	0,28 $\pm$ 0,03*,##	0,19 $\pm$ 0,05*	0,31 $\pm$ 0,05*,##
ИРИ (CD4/CD8), отн.	1,62 $\pm$ 0,10	1,84 $\pm$ 0,33	1,63 $\pm$ 0,24	2,59 $\pm$ 0,38*	1,9 $\pm$ 0,14	2,09 $\pm$ 0,28	2,08 $\pm$ 0,28
CD16 $\times 10^9/\text{л}$	0,38 $\pm$ 0,03	0,16 $\pm$ 0,04*	0,16 $\pm$ 0,03*	0,12 $\pm$ 0,02*	0,14 $\pm$ 0,02*	0,14 $\pm$ 0,03*	0,16 $\pm$ 0,03*
CD20 $\times 10^9/\text{л}$	0,17 $\pm$ 0,02	0,11 $\pm$ 0,03	0,09 $\pm$ 0,02*	0,08 $\pm$ 0,01*	0,14 $\pm$ 0,02	0,16 $\pm$ 0,05	0,20 $\pm$ 0,04**
IgA, г/л	3,07 $\pm$ 0,18	2,70 $\pm$ 0,35	2,55 $\pm$ 0,41	2,86 $\pm$ 0,30	2,80 $\pm$ 0,36	4,35 $\pm$ 0,76	2,95 $\pm$ 0,31
IgG, г/л	14,07 $\pm$ 0,63	10,29 $\pm$ 1,12*	7,83 $\pm$ 0,99*	9,11 $\pm$ 0,60*	9,04 $\pm$ 0,54*	11,20 $\pm$ 0,69*	9,71 $\pm$ 0,78*
IgM, г/л	1,30 $\pm$ 0,12	1,44 $\pm$ 0,22	1,46 $\pm$ 0,34	1,74 $\pm$ 0,31	1,51 $\pm$ 0,18	1,94 $\pm$ 0,54	1,80 $\pm$ 0,24
ЦИК, ЕОП	33,9 $\pm$ 2,9	51,5 $\pm$ 17,3	52,5 $\pm$ 18,8	62,6 $\pm$ 12,3*	56,9 $\pm$ 9,3*	64,0 $\pm$ 12,5*	55,3 $\pm$ 9,3*
C3, г/л	1,04 $\pm$ 0,03	1,11 $\pm$ 0,07	1,18 $\pm$ 0,06*	1,55 $\pm$ 0,12*	1,84 $\pm$ 0,17*	2,05 $\pm$ 0,15*,##	1,84 $\pm$ 0,13*
C4, г/л	0,26 $\pm$ 0,01	0,29 $\pm$ 0,03	0,30 $\pm$ 0,02	0,38 $\pm$ 0,04*	0,35 $\pm$ 0,04*	0,47 $\pm$ 0,05*,##	0,36 $\pm$ 0,03*

**Примечание.** \* — статистическая достоверность различий в сравнении с контрольной группой,  $p < 0,05$ ; # — статистическая достоверность различий между группами,  $p < 0,05$ ; ## — статистическая достоверность различий показателя в группах по сравнению с 1-ми сутками исследования,  $p < 0,05$ .

ды, растворимые фибрин-мономерные комплексы и др.) [4] в прогнозировании гнойно-септических осложнений у больных с ТЧМТ. Для прогнозирования был использован показатель гнойно-септических осложнений (ИНФ<sub>01</sub>) при ранжировании: 0 — отсутствие, 1 — наличие осложнений.

Консервативное лечение включало общие мероприятия, направленные на искусственное поддержание функции жизненно важных органов и систем (дыхания, кровообращения, метаболизма) и специфические, направленные на защиту головного мозга, нормализацию его кровообращения, гематоэнцефалического барьера, метаболизма и ликвороциркуляции, снижение внутричерепной гипертензии. Всем больным назначались антибактериальные препараты — цефалоспорины II-III поколения в сочетании с аминогликозидами, а при развитии гнойно-септических осложнений проводилась коррекция антибактериальной терапии в соответствии с чувствительностью высеваемой микрофлоры к антибиотикам.

Критерием исключения из исследования было наличие у больных массивных аспираций, сахарного диабета, декомпенсированных заболеваний сердца, онкологических заболеваний, а так же применение в комплексной терапии ТЧМТ глюкокортикостероидов.

Контрольную группу (КГ) представляли 23 практически здоровых человека, из них 20 (86,9%) мужчин и 3 (13,1%) женщины. Средний возраст в контрольной группе составил 40,2 $\pm$ 12,4 лет.

Полученные данные обрабатывали используя возможности программы «Statistica-7» (критерии Стьюдента,  $\chi^2$ , корреляционный и многофакторный регрессионный анализ).

## Результаты и обсуждение

С первых суток после ТЧМТ в обеих группах больных выявлено снижение общего количества лимфоцитов и их субпопуляций: абсолютного количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3+-лимфоцитов), абсолютного количества Т-хелперов (CD4+-лимфоцитов),

Т-супрессоров (CD8+-лимфоцитов), цитотоксических лимфоцитов (CD16+-лимфоцитов). Межгрупповых различий ни по одному из этих показателей не было

выявлено (табл. 1). При оценке вышеперечисленных субпопуляций лимфоцитов по методу А. М. Земскова в подавляющем большинстве случаев отмечалась иммунная недостаточность 2–3 степени в группах 1 и 2 (для CD3+ у 84,6 и 89,2%; для CD4+ у 78,3 и 89,7%; для CD8+ у 85,7 и 83,8% больных, соответственно) [11].

Оценка выраженности дисбаланса иммунной системы в 1-е сутки после травмы по средним значениям иммунорегуляторного индекса не выявила различий в группах сравнения и отличий от показателя контрольной группы. Однако при анализе ИРИ по методу оценки степени иммунных расстройств выявлена значительная вариабельность этого показателя. Так в 1-й и 2-й группах умеренное повышение CD4+/CD8+-отношения (1 степень ИР) наблюдалось у 35,7 и 11,4% обследуемых, выраженное повышение (2–3 степень ИР) — у 0,0 и 17,1% больных. В то же время снижение ИРИ, соответствующее 1 степени ИР отмечено у 35,7 и 28,6%, а выраженное снижение (2–3 степень ИР) — у 28,6 и 42,9% пострадавших 1-й и 2-й групп, соответственно. Общее количество больных с умеренными нарушениями ИРИ в группе без осложнений составляло 10 человек (71,4%), с выраженными нарушениями — 4 (28,6%). Все пациенты с выраженными нарушениями ИРИ в первой группе имели ТЧМТ не совместимую с жизнью и умерли до 7-х суток посттравматического периода. Умеренные нарушения ИРИ во 2-й группе отмечались у 14-и (40,0%) больных, выраженные — у 21-го (60,0%); различия между группами достоверны при  $p < 0,047$  (критерий  $\chi^2$ ). Таким образом, снижение ИРИ менее 1,17 или его увеличение более 2,55 в 1-е сутки после травмы, соответствующее нарушениям 2–3 степени иммунологических расстройств, свидетельствовало о повышении риска развития гнойно-септических осложнений у больных в остром периоде ТЧМТ.

Резкое угнетение хелперной функции Т-лимфоцитов ( $0,26 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$  в 1-е сутки против  $0,70 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$  у практически здоровых лиц,  $p < 0,001$ ) и нарушение Т–В-взаимодействия является важным звеном патогенеза вторичного посттравматического иммунодефицита и не является специфической реакцией иммунной системы на ТЧМТ. Согласно современным представлениям, типовая реакция иммунной системы, характеризующаяся одновременным снижением Т-хелперов и Т-супрессоров или нарушением их соотношения, характерна для тяжелых травм, интоксикаций, стрессов, оперативных вмешательств, синдрома системного воспалительного ответа различной этиологии [2, 3, 11, 14, 15].

Неоднозначной была Т-клеточная реакция в динамике травмы у больных без осложнений и в группе больных с осложнениями. У больных с осложнениями на 7-е сутки уровень CD3+-лимфоцитов и CD4+-лимфоцитов достоверно повышался относительно такового в 1-е сутки и был значимо выше в сравнении показателями у больных с ТЧМТ без гнойно-септических осложнений. Тенденция к более высокому уровню CD3+ и CD4+-лимфоцитов в группе 2 в сравнении с группой 1 сохранялась и на второй неделе заболевания. Абсолютное количество CD8+-лимфоцитов в динамике оставалось сниженным в обеих группах больных ТЧМТ по сравнению с контрольной группой, при этом во 2-й группе на 7-е сутки их уровень становился выше относительно показателя в 1-е сутки и превышал таковой в группе больных без осложнений. Известно, что повышение уровня CD4+-лимфоцитов, участвующих в инициации иммунного ответа, способствует формированию антигенспецифического клеточного и гуморального иммунного ответа [15, 16]. Выявленное во 2-й группе повышение количества CD3+, CD4+, CD8+-лимфоцитов на 7-е сутки заболевания, совпадало по срокам с пиком частоты развития гнойно-септических осложнений и свидетельствовало о сохранности механизмов иммунного ответа у больных с ТЧМТ на инфекционные патогены, несмотря на имеющиеся выраженные нарушения в этом звене иммунитета. Возникновение гнойно-септических осложнений были диагностированы в 1–4-е сутки у 10-и, в 5–10-е сутки у 22-х и после 10-и суток у 5-и больных.

Динамика средних значений ИРИ не имела достоверных различий в группах сравнения, в тоже время на 7-е сутки ИРИ в группе 1 превышал таковой в группе 2 в 1,4 раза и был достоверно выше по отношению к показателю контрольной группы ( $p < 0,02$ ). В обеих группах на 14-е сутки ИРИ имел тенденцию к повышению относительно показателя контрольной группы и не имел межгрупповых отличий.

Абсолютное количество CD16+-лимфоцитов (NK-клетки) в группах 1 и 2 было снижено по сравнению с показателем контрольной группы весь период наблюдения, однако снижение их относительного количества регистрировалось только на 7-е и 14-е сутки. Различий между группами не было выявлено. При анализе CD16+-лимфоцитов по методу А. М. Земскова

(1995) в подавляющем большинстве случаев отмечалась иммунная недостаточность 2–3 степени в группах 1 и 2 (в 1-е сутки у 83,3 и 85,3%, на 7-е сутки у 100 и 90%, на 14-е сутки у 100 и 88,9% больных, соответственно). Выявленное снижение абсолютного и относительного количества естественных киллеров предполагает нарушение связанных с ними механизмов защиты от патогенных микроорганизмов и видоизмененных клеток. В то же время в нашем исследовании, существенно сниженный уровень CD16+-лимфоцитов отмечался у большинства больных с ТЧМТ и не зависел от развития гнойно-септических осложнений.

В современной литературе нам не встретилось данных о динамике естественных киллеров у больных с ТЧМТ. Отмечены различия в содержании CD16+-лимфоцитов при системных воспалительных реакциях различной этиологии. Так, при политравме с доминированием скелетных, абдоминальных и торакальных повреждений не выявлено снижения относительного содержания CD16+-лимфоцитов в крови [17]. При пневмониях зарегистрировано уменьшение относительного и абсолютного количества NK-клеток [18]. Значительное увеличение натуральных киллеров в крови было обнаружено у кардиохирургических больных до и после операции аортокоронарного шунтирования в случае последующего развития у них гнойно-септических осложнений [19]. Выявлено выраженное снижение функциональной активности NK-клеток у больных с ишемическими инсультами, что позволяет предположить общие механизмы в развитии недостаточности этого звена иммунитета при ишемических и травматических повреждениях головного мозга [20]. Точные механизмы развития недостаточности CD16+-лимфоцитов при ТЧМТ требуют дальнейшего изучения.

Количество В-лимфоцитов (CD20+-лимфоцитов) у больных ТЧМТ изменялось неоднозначно. В первые сутки уровень В-лимфоцитов имел тенденцию к снижению в группе больных без осложнений и был значимо сниженным у больных гнойно-септическими осложнениями в остром периоде ТЧМТ. Далее, на 7-е сутки количество В-лимфоцитов существенно снижалось у больных 1-й группы по сравнению с их уровнем в контрольной группе, в то время как у пострадавших 2-й группы различия становились статистически не значимыми. На 14-е сутки у больных 1-й и 2-й групп количество В-лимфоцитов не отличалось от данных контрольной группы. Межгрупповых различий количества CD20+-лимфоцитов весь период наблюдений не было выявлено. При анализе CD20+-лимфоцитов у больных 1-й и 2-й групп по методу оценки степени иммунных расстройств в 1-е сутки после ТЧМТ чаще выявлялась недостаточность 2–3 степени этого показателя (78,6 и 68,6% больных), чем гиперфункция 2–3 степени (7,1 и 17,1% больных). Как парадокс, на 7-е и 14-е сутки суммарное количество иммунологических расстройств 2–3 степени в группе 1 превышало таковое в группе 2 и составляло 100 к 66,7% (на 7-е сутки) и 100 к 89,3% (на 14-е сутки). Однако во 2-й группе, по



Таблица 2

Показатели ( $\bar{X} \pm m$ ) активации лимфоцитов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы							
Показатель	Контрольная группа (n=23)	Динамика показателей иммунного статуса на этапах исследования (сутки) в группах					
		1-е		7-е		14-е	
		1-я (n=16)	2-я (n=37)	1-я (n=16)	2-я (n=37)	1-я (n=16)	2-я (n=37)
CD25, %	4,05±0,30	5,00±1,17	9,09±1,23*,#	8,07±1,47*	7,48±1,58*	5,80±1,40	7,27±1,84
CD25×10 <sup>9</sup> /л	0,09±0,01	0,08±0,03	0,11±0,02	0,09±0,02	0,12±0,03	0,08±0,03	0,11±0,03
CD71, %	7,14±0,53	14,17±2,91*	21,12±1,43*,#	16,36±3,59*	9,75±1,83	11,67±4,67	16,20±3,15*
CD71×10 <sup>9</sup> /л	0,16±0,02	0,13±0,03	0,26±0,05#	0,19±0,05	0,17±0,04	0,07±0,02*	0,26±0,05#
HLA-DR, %	12,43±0,88	10,68±1,96	13,87±2,18	13,30±1,77	10,76±0,99	15,17±1,84	12,10±1,05
HLA-DR×10 <sup>9</sup> /л	0,27±0,03	0,12±0,03*	0,18±0,05	0,14±0,02*	0,19±0,02*	0,20±0,04	0,18±0,03*
CD95, %	14,65±1,45	12,28±2,57	19,78±2,11*,#	6,75±1,81*	20,25±2,36*,#	12,25±3,47	14,36±1,64
CD95×10 <sup>9</sup> /л	0,26±0,02	0,14±0,04*	0,24±0,03#	0,12±0,04*	0,28±0,04#	0,10±0,04*	0,20±0,03#

**Примечание.** \* — статистическая достоверность различий средних величин в сравнении с контрольной группой,  $p < 0,05$ ; # — статистическая достоверность различий между группами,  $p < 0,05$ .

сравнению с 1 группой, отмечался больший удельный вес нарушений 3 степени количества CD20+-лимфоцитов (на 7-е сутки соотношение было 38,1 к 16,7%; на 14-е сутки — 53,6 к 28,6% в группах 2-й и 1-й, соответственно), причем у одной трети пациентов обеих групп выявлялось не снижение, а существенное повышение показателя (более чем  $X+2\sigma$ ).

В публикациях, отражающих состояние гуморального звена иммунитета в остром периоде ТЧМТ нет единого мнения по поводу изменения содержания иммуноглобулинов [1, 2, 5, 7]. В нашем исследовании при определении уровня иммуноглобулинов методом иммунотурбидиметрии достоверно сниженным в сравнении с показателями у практически здоровых лиц в первые две недели посттравматического периода оказался уровень IgG, при этом значимых различий в группах больных с гнойно-септическими осложнениями и без таковых не выявлено. Достоверных изменений в уровнях IgA и IgM у больных ТЧМТ 1-й и 2-й групп не отмечалось.

Компонент системы комплемента С3 в 1-е сутки был достоверно повышен по сравнению с показателем контрольной группы только во 2-й группе, а с 7-х суток — в обеих группах. Межгрупповых различий на этапах исследования выявлено не было. Компонент системы комплемента С4 повышался по сравнению с контролем с 7-х суток и далее по 14-е сутки. В 1-й группе на 14-е сутки регистрировались максимальные значения и С3 и С4, причем это повышение было достоверным по отношению к соответствующему показателю в начале исследования. Показатель ЦИК также значимо повышался в обеих группах только на 7-е и 14-е сутки и не имел межгрупповых отличий.

Выявленные изменения параметров иммунограммы, позволяют сделать вывод о наличии у больных с ТЧМТ выраженного иммунодефицита смешанного генеза по клеточному и гуморальному типу, более выраженную активацию иммунной системы на второй неделе заболевания у больных с различными гнойно-септическими осложнениями.

Динамика изменения активационных антигенов лимфоцитов представлена в табл. 2. Абсолютное чис-

ло CD25+-лимфоцитов было повышено как тенденция в первые сутки и в динамике наблюдения у больных ТЧМТ с гнойно-септическими осложнениями. Относительное количество CD25+-лимфоцитов в первые сутки у больных 2-й группы превышало таковое в 1-й группе в 1,8 раз и в 2,2 раза в группе контроля ( $p < 0,05$ ). На 7-е сутки относительное содержание CD25+-лимфоцитов превышало контрольные значения в обеих группах, далее не отличалось от таковых и между группами. Количество CD71+-лимфоцитов у больных 2-й группы было выше в 3,7 раза по сравнению с показателем у больных без осложнений ( $p < 0,05$ ) уже с первых суток и далее на второй неделе острого периода ТЧМТ. Уровень абсолютного и относительного количества CD95+-лимфоцитов имел наибольшие различия в сравниваемых группах. У больных 1-й группы с первых суток было выявлено и далее прогрессировало снижение абсолютного количества CD95+-лимфоцитов по сравнению с КГ. У больных 2-й группы абсолютное количество CD95+-лимфоцитов не было сниженным на этапах исследования, но вместе с тем наблюдалось значимое повышение их относительного количества в 1-е и 7-е сутки, как в сравнении с КГ, так и показателем первой группы. Достоверных различий в относительном числе лимфоцитов экспрессирующих HLA-DR в группах больных не отмечалось. Абсолютное количество HLA-DR-лимфоцитов было значимо ниже контрольного значения с 1-х суток в группе 1, на 7-е сутки в обеих группах, на 14-е сутки — только в группе 2.

В других исследованиях установлено изменение активационных маркеров лимфоцитов при ТЧМТ. В первые сутки после травмы выявлено повышение относительного количества CD25+- и CD71+-лимфоцитов у больных с сочетанной ТЧМТ и снижение HLA-DR-лимфоцитов в первые 3 недели заболевания при изолированной ТЧМТ. У умерших больных с ТЧМТ на 8–14-е сутки после травмы отмечено снижение CD71+-лимфоцитов по сравнению с показателями здоровых лиц. Определено достоверное снижение относительного количества HLA-DR-лимфоцитов у выживших и умерших больных в сравнении с показате-

лями контрольной группы с 1-х по 14-е сутки острого периода ТЧМТ и, как тенденция, у умерших больных более низкие их значения [21, 22]. При ТЧМТ выявлено снижение относительного количества CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов [23]. При гнойно-септической патологии показано повышенное содержание апоптотических клеток (CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов) и сопряженность активационного апоптоза с развитием лимфопении [24]. Выявлено значимое повышение экспрессии CD25<sup>+</sup>- и CD71<sup>+</sup>- и отсутствие повышения HLA-DR-антигенов на лимфоцитах (в %) у больных с асептическим и инфекционно-бактериальным воспалением при челюстно-лицевой патологии [25].

Таким образом, наши наблюдения позволяют заключить о наличии у больных с ТЧМТ обеих групп с 1-х суток острого периода заболевания выраженного иммунодефицита смешанного генеза по клеточному и гуморальному типу. Нарушение иммунитета характеризовалось значимой Т-лимфопенией за счет снижения количества CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов и/или изменения их соотношения у более 80% больных. Другим характерным нарушением клеточного звена иммунной системы была выраженная недостаточность CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов. Формирование вторичных гнойно-септических осложнений сопровождалось увеличением абсолютного содержания общего количества лимфоцитов, CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов на 7-е сутки после травмы у больных 2-й группы в сравнении с показателями 1-й группы и относительно 1-х суток заболевания. Увеличение этих субпопуляций лимфоцитов в динамике развития посттравматического процесса свидетельствовало о сохранности Т-клеточных механизмов иммунного ответа у больных с ТЧМТ на инфекционные патогены, в то же время, сохранявшаяся недостаточность показателей относительно контрольных величин, не позволяла использовать их как надежные маркеры гнойно-септических осложнений. За исключением иммунорегуляторного индекса и относительного увеличения CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов, изменение большинства традиционных показателей иммунного статуса в ранние сроки после ТЧМТ не может быть использовано для прогнозирования развития гнойно-септических осложнений. Коэффициенты корреляций показателя гнойно-септических осложнений (ИНФ<sub>01</sub>) с показателями иммунного статуса выявили значимые, но слабые связи с IgA ( $r=+0,206$  при  $p=0,002$ ), IgM ( $r=+0,274$  при  $p<0,001$ ), абсолютным и относительным содержанием CD95<sup>+</sup>- ( $r=+0,248$  при  $p=0,013$  и  $r=+0,387$  при  $p<0,001$ ), CD3<sup>+</sup>- ( $r=-0,102$  при  $p=0,027$  и  $r=-0,179$  при  $p=0,019$ ), HLA-DR-лимфоцитов ( $r=+0,167$  при  $p=0,018$  и  $r=+0,176$  при  $p=0,013$ ). Также были установлены связи ИНФ<sub>01</sub> с некоторыми показателями системы гемостаза: количеством тромбоцитов ( $r=-0,201$  при  $p=0,011$ ), РФМК ( $r=+0,131$  при  $p=0,026$ ). Показатель эндогенной интоксикации — средне-молекулярные пептиды сыворотки крови (СМПс) также коррелиро-

вали с ИНФ<sub>01</sub> на длинах волн от 252 до 290 нм с максимальной корреляцией при СМПс 262 нм ( $r=-0,231$  при  $p=0,003$ ).

Не выявлено значимых отличий в группах больных с ТЧМТ в первые сутки исследования в степени нарушения сознания (по ШКГ), в тяжести состояния (по АРАСНЕ II), в интенсивности системной воспалительной реакции (по SIRS), в индексе прогноза развития пневмоний (по CPIS). Среднее количество баллов в 1-й и 2-й группах составляло по ШКГ  $7,6\pm0,3$  и  $7,0\pm0,2$ ; АРАСНЕ II —  $18,7\pm0,7$  и  $19,8\pm0,4$ ; SIRS —  $1,2\pm0,1$  и  $1,4\pm0,1$ ; CPIS —  $3,0\pm0,1$  и  $3,1\pm0,1$ , соответственно. Достоверные отличия между группами (при  $p<0,05$ ) были выявлены на 7-е сутки по ШКГ ( $8,9\pm0,3$  и  $7,4\pm0,2$ ); АРАСНЕ II ( $16,2\pm0,5$  и  $18,9\pm0,4$ ); SIRS ( $1,3\pm0,1$  и  $1,6\pm0,1$ ); CPIS ( $4,2\pm0,1$  и  $5,0\pm0,1$ ) и далее на 14-е сутки по ШКГ ( $10,6\pm0,4$  и  $9,2\pm0,3$ ); АРАСНЕ II ( $13,8\pm0,7$  и  $17,9\pm0,4$ ); SIRS ( $1,5\pm0,1$  и  $1,9\pm0,1$ ); CPIS ( $4,7\pm0,1$  и  $5,7\pm0,1$ ). Коэффициенты корреляции с показателем гнойно-септических осложнений в остром периоде ТЧМТ рассмотренных шкал и индексов составляли: ИНФ<sub>01</sub>-ШКГ:  $r=-0,171$  при  $p<0,001$ ; ИНФ<sub>01</sub>-АРАСНЕ II:  $r=+0,242$  при  $p<0,001$ ; ИНФ<sub>01</sub>-SIRS:  $r=+0,185$  при  $p<0,001$ ; ИНФ<sub>01</sub>-CPIS:  $r=+0,250$  при  $p<0,001$ . Отсутствие различий рассмотренных показателей между группами в первые сутки после травмы и низкие значения коэффициентов корреляции с показателем ИНФ<sub>01</sub> свидетельствовали о невысокой значимости этих шкал в прогнозировании развития гнойно-септических осложнений. После оценки индивидуальных составляющих шкал с ИНФ<sub>01</sub> выявлены наиболее весомые показатели, такие как температура и лейкоциты, коэффициенты корреляции с которыми были  $r=+0,206$  и  $r=+0,246$  (при  $p<0,001$ ), соответственно.

Установленные связи ИНФ<sub>01</sub> с лабораторными и клиническими показателями были использованы для отбора совокупностей независимых переменных в регрессионном анализе построения математической модели прогнозирования гнойно-септических осложнений при ТЧМТ (табл. 3). Использование в многофакторном регрессионном анализе только иммунологических показателей выявило ряд совокупностей с достоверными значениями коэффициентов множественной корреляции, не превышающими, однако, среднего уровня значимости, с коэффициентами детерминации менее 0,5, что свидетельствовало о неудовлетворительной аппроксимации и необходимости улучшения модели. Следующие этапы оценки совокупностей переменных с включением ШКГ, температуры, показателей системы гемостаза (количество тромбоцитов, РФМК) и СМП сыворотки крови показали увеличение коэффициентов множественной корреляции (R) и детерминации (R<sup>2</sup>) до значений свидетельствовавших о хорошей аппроксимации в совокупностях независимых переменных 3, 4, 5. При значении  $Y>4$  прогнозируется высокая вероятность развития инфекционных осложнений, а при  $Y<4$  низкая их вероятность в остром периоде ТЧМТ. Точность распознавания при этом во все сроки наблюдения

Таблица 3

**Регрессионный анализ в прогнозировании гнойно-септических осложнений  
у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой**

Показатели множественного регрессионного анализа	t°C ШКГ IgM CD3+ CD95+	t°C ШКГ IgM CD3+ CD95+ СМПс262	t°C ШКГ IgM CD3+ CD95+ СМПс262 Тр	t°C ШКГ IgM CD3+ CD95+ СМПс262 Тр РФМК	t°C ШКГ IgM CD3+ CD95+ СМПс262 Тр РФМК HLA-DR
Множественный R	0,631	0,759	0,908	0,942	0,96029
R-квадрат (коэффициент детерминации)	0,398	0,577	0,825	0,888	0,92215
Нормированный R-квадрат	0,355	0,526	0,772	0,838	0,881
Число наблюдений	77	71	68	62	53
P-значение	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Стандартная ошибка оценки	0,386	0,335	0,240	0,201	0,173
Точность распознавания развития гнойно-септических осложнений	77,9%	89,5%	100%	100%	100%

**Примечание.**

Уравнения регрессии для совокупностей независимых переменных

$$1) Y = [-7,494 + (0,224 \times t^\circ\text{C}) - (0,0003 \times \text{ШКГ}) + (0,098 \times \text{IgM}) - (0,012 \times \text{CD3+}) + (0,023 \times \text{CD95+})] \times 10$$

$$2) Y = [-9,563 + (0,278 \times t^\circ\text{C}) - (0,009 \times \text{ШКГ}) + (0,304 \times \text{IgM}) - (0,013 \times \text{CD3+}) + (0,021 \times \text{CD95+}) - (0,3045 \times \text{СМПс262})] \times 10$$

$$3) Y = [-6,066 + (0,195 \times t^\circ\text{C}) + (0,045 \times \text{ШКГ}) + (0,195 \times \text{IgM}) - (0,018 \times \text{CD3+}) + (0,033 \times \text{CD95+}) - (1,3065 \times \text{СМПс262}) - (1,8 \times \text{Тр})] \times 10$$

$$4) Y = [-8,312 + (0,258 \times t^\circ\text{C}) + (0,027 \times \text{ШКГ}) + (0,170 \times \text{IgM}) - (0,02 \times \text{CD3+}) + (0,0285 \times \text{CD95+}) - (1,6 \times \text{СМПс262}) - (0,3 \times \text{Тр}) + (0,0055 \times \text{РФМК})] \times 10$$

$$5) Y = [-7,7 + (0,236 \times t^\circ\text{C}) + (0,036 \times \text{ШКГ}) + (0,152 \times \text{IgM}) - (0,017 \times \text{CD3+}) + (0,022 \times \text{CD95+}) - (1,475 \times \text{СМПс262}) - (0,5 \times \text{Тр}) + (0,0003 \times \text{РФМК}) + (0,016 \times \text{HLA-DR})] \times 10$$

При расчете зависимой переменной Y, устанавливающей зависимость между показателем ИНФ<sub>01</sub>, в котором гнойно-септические осложнения ранжированы 0 — отсутствие осложнений, 1 — наличие осложнений, использованы независимые переменные: ШКГ — количество баллов по шкале ком Глазго; t°C — максимальное значение температуры в сутки исследования; IgM — количество иммуноглобулина М в сыворотке крови (г/л); CD3+, CD95+, HLA-DR — относительное содержание субпопуляций лимфоцитов в крови (%); СМПс262 — среднемолекулярные пептиды сыворотки крови при длине волны 262 нм (ЕОП); Тр — количество тромбоцитов в мкл крови; РФМК — количество растворимых фибрин-мономерных комплексов в плазме крови (мг%); 10 — эмпирический коэффициент.

по совокупностям переменных 1–5 составляла 77,9, 89,5, 100, 100, 100%, соответственно. Точность распознавания с 1-х по 4-е сутки была еще выше и составляла для совокупностей переменных 1 и 2 — 82,5 и 93,8%, соответственно, а для совокупностей 3, 4 и 5 — 100%, что делает возможным применение всех предложенных уравнений регрессии для раннего прогнозирования развития гнойно-септических осложнений при ТЧМТ. Совместное использование прогностически значимого изменения ИРИ (<1,17 или >2,55) с уравнением регрессии 1 повышает точность прогнозирования до 91,8%, а с уравнением 2 — до 95,6%.

Необходимо отметить, что использование в прогностической модели вместо ШКГ других интегральных шкал и индексов, а также общего количества лейкоцитов в сравнении с показателем относительного количества CD3+-лимфоцитов ухудшало результаты множественной корреляции и предполагало оценку большего количества показателей.

Представляется перспективным дальнейшая оценка использования предложенных моделей прогнозирования гнойно-септических осложнений в клинической практике для оптимизации назначения антибактериальных препаратов и иммуномодулирующей терапии.

**Выводы**

1. Характерными нарушениями клеточного звена иммунной системы в остром периоде ТЧМТ является развитие выраженной Т-лимфопении за счет снижения количества CD4+- и CD8+-лимфоцитов, изменения их соотношения, соответствовавшего 2–3 степени иммунологической недостаточности у 71,5% и 2–3 степени иммунологической гиперфункции у 17,1% больных, а так же снижение CD16+-лимфоцитов (естественных киллеров). Нарушение гуморального звена иммунитета при ТЧМТ проявляется преимущественно недостаточностью выработки IgG.

2. Снижение иммунорегуляторного индекса менее 1,17 или его увеличение более 2,55 в 1-е сутки после ТЧМТ связано с повышением риска развития гнойно-септических осложнений в остром периоде заболевания.

3. Точность прогнозирования гнойно-септических осложнений повышается при совместном использовании в уравнении множественной регрессии лабораторных (иммунологических, гематологических, интоксикационных) и клинических (температура, шкала ком Глазго) показателей.

## Литература

1. Шевченко К. В., Четвертных В. А., Кравцов Ю. И. Иммунопатологические изменения при тяжелой черепно-мозговой травме. Иммунология 2009; 3: 180–184.
2. Пишель Я. В., Григорьева И. А. Состояние гуморального иммунитета у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой в остром и отдаленном периодах. Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 1984; 84 (5): 672–675.
3. Редькин Ю. В. Патологические аспекты иммунологических нарушений при травматической болезни: автореферат дис... док. мед. наук. Томск; 1988.
4. Епифанцева Н. Н., Борицкова Т. И., Чурляев Ю. А. и соавт. Эндогенная интоксикация при легочных осложнениях у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. Общая реаниматология 2008; IV (3): 36–43.
5. Ромоданов А. П., Лисянский Н. И. Черепно-мозговая травма и иммунологическая реактивность организма. Киев: Здоров'я; 1991.
6. Boddie D. E., Currie D. G., Eremis O., Heys S. D. Immune suppression and isolated severe head injury: a significant clinical problem. Br. J. Neurosurg. 2003; 17 (5): 405–417.
7. Горбунов В. И. Иммунологические изменения при ограниченных внутримозговых гематомах в зависимости от метода лечения. Материалы 3-го съезда нейрохирургов России. СПб.; 2002. 17.
8. Коновалов А. Н., Лихтерман Л. Б., Потапов А. А. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. М.: Антидор; 1998. 1.
9. Светухин А. М., Звягин А. А., Слетнев С. Ю. Системы объективной оценки тяжести состояния больных. Часть I. Хирургия 2002; 9: 51–57.
10. Мороз В. В., Голубев А. М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. Общая реаниматология 2007; III (5–6): 7–9.
11. Клиническая иммунология и аллергология. Учебное пособие. Караулов В. А. (ред.). М.: Медицинское информационное агентство; 2002.
12. Bone R. S., Balk R. A., Cerra F. B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. ACCP/SCCM consensus conference. Chest 1992; 101 (6): 1644–1655.
13. Pugin J., Auckenthaler R., Mili N. et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic «blind» bronchoalveolar lavage fluid. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143 (5 Pt 1): 1121–1129.
14. Белобородов Н. В., Дмитриева И. Б., Черневская Е. А. Сепсис-индуцированный иммунопаралич: патогенез, диагностика и возможные пути коррекции. Анестезиология и реаниматология 2008; 6: 42–48.
15. Smrcka M., Mrlan A., Karlsson-Valik J., Klabusay M. The effect of head injury upon the immune system. Bratisl Lek. Listy 2007; 108 (3): 144–148.
16. Земсков А. М., Земсков В. М., Есауленко И. Э. и соавт. Новые принципы оценки и коррекции иммунологических расстройств. М.: Три-ада-Х, 2008.
17. Агаджанян В. В., Менделенко М. М., Семенихина М. В. и соавт. Иммунный статус больных с политравмой в периоде острой реакции и ранних клинических проявлений травматической болезни. Вест. травматологии и ортопедии. 2004; 2: 32–36.
18. Мухамедиева Л. Р., Мавзютова Г. А., Фазлыева Р. М., Бикметова Н. Р. Клинико-иммунологическая эффективность иммунофана и полиоксидония в комплексной терапии внебольничной пневмонии. Медицинская иммунология. 2009; 11 (1): 57–62.
19. Силаев А. А., Турмова Е. П., Волков В. В. и соавт. Исследование некоторых показателей иммунореактивности у кардиохирургических больных. Росс. кардиол. журн. 2005; 55 (5): 50–54.
20. Бакунц Г. О., Ковальчук Л. В., Чекиев С. Б. и соавт. Функциональная активность естественных киллеров и антителозависимая цитотоксичность лимфоцитов у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 1988; 88 (1): 31–34.
21. Кукарин А. Б. Сочетанная черепно-мозговая травма (иммунологические аспекты): автореферат дис... канд. мед. наук. СПб.; 2000.
22. Шолкина М. Н. Состояние клеточного иммунитета у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой: автореферат дис... канд. мед. наук. М.; 2005.
23. Леонов А. В., Иванов Г. К. Апоптоз при тяжелой черепно-мозговой травме и его изменения при иммуномодуляции ронколейкином. Иммунология 2006; 27 (4): 246–248.
24. Норкин М. Н., Леплина О. Ю., Тихонова М. А. и соавт. Роль апоптоза и энергии Т-клеток в патогенезе гнойно-септических заболеваний. Медицинская иммунология. 2000; 2 (1): 35–42.
25. Порядин Г. В., Салмаси Ж. М., Казимирский А. Н. Активационные маркеры лимфоцитов как показатели дисрегуляции иммунной системы при воспалении. Патол. физиология и эксперим. терапия 2006; 1: 2–7.

Поступила 11.03.10

### План научно-организационных мероприятий НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН в 2010 г.

#### Ноябрь

Сертификационный курс анестезиологов-реаниматологов.

#### Школы-семинары:

- Патологическая физиология, клиника и лечение острой дыхательной недостаточности в критических состояниях;
- Экстракорпоральное очищение крови при критических состояниях;
- Политравма и кровопотеря;
- Питание в критических состояниях;
- Центральная нервная система у больных в критических и постреанимационных состояниях;
- Догоспитальная реанимация;
- Нарушение кровообращения у больных в терминальных и критических состояниях;
- Правовые вопросы деятельности врача анестезиолога-реаниматолога.

#### Место проведения:

НИИ общей реаниматологии РАМН. 107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2. Тел./факс: (495) 650-96-77. E-mail: niiorramn@niiorramn.ru.

103473, Москва, ул. Делегатская, 20/1. Московский государственный медико-стоматологический университет Минздравсоцразвития России. Тел.: (495) 971-25-44, факс: (495) 973-32-59.

Время проведения: 20 дней.

#### Декабрь

Конференция (ежегодная) молодых ученых.

#### Место проведения:

НИИ общей реаниматологии РАМН. 107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2. Тел./факс: (495) 650-96-77. E-mail: niiorramn@niiorramn.ru.

Время проведения: 1 день