

УДК: 616-001:611.94/616-16]-052:611.24]-9/615-37

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЛЕГОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ТРАВМОЙ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Рахманов Нутфулло Холикович<sup>1</sup>, Абдурахманов Мамур Мустафаевич<sup>2</sup>

1 - Бухарский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Республика Узбекистан, г. Бухара;

2 - Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

## ЎҚРАК ҚАФАСИ ШИКАСТЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ИНФЕКЦИОН ЎПКА АСОРАТЛАРИНИ ОЛДИНИ ОЛИШДА ИММУНОТЕРАПИЯНИНГ САМАРАДОРЛИГИ

Рахманов Нутфулло Холикович<sup>1</sup>, Абдурахманов Мамур Мустафаевич<sup>2</sup>

1 - Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази Бухоро филиали, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.;

2 - Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

## THE EFFECTIVENESS OF IMMUNOSUPPRESSION THERAPY IN THE PREVENTION OF INFECTIOUS PULMONARY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CHEST INJURY

Rakhmanov Nutfullo Holikovich<sup>1</sup>, Abdurakhmanov Mamur Mustafaevich<sup>2</sup>

1 - Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care, Republic of Uzbekistan, Bukhara;

2 - Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: [nutfullorahmonov@gmail.com](mailto:nutfullorahmonov@gmail.com)

**Резюме.** Ўқрак қафаси шикастланган 249 бемор текширилди, шундан 68 бемор юқумли ўпка асоратлари (ИЛИ) ривожланиши билан касалланган. Иммунотерапия (ИТ) дан фойдаланишга қараб, беморлар икки гуруҳга бўлинган: I - анъанавий уни тўлдирди; ИИ - у ҳолда. Асосий популяциялар лимфоцитларининг нисбий ва абсолют сони аниқланди: (CD3+) - Т лимфоцитлар ва (CD19+) - В лимфоцитлар, Т ҳужайралари субпопуляциялари: (CD4+) Т ёрдамчилар ва (CD8+) Т ситотоксик лимфоцитлар, а, г синф иммуноглобулинлари концентрацияси, М; нейтрофилларнинг сўрилиши ва бактерицид фаоллиги; шунингдек с реактив оқсил ва прокалситонин концентрацияси. Беморларнинг биринчи гуруҳида бу уч кундан ортиқ давом этадиган вентилляторли беморлар сонининг 28,5% га пасайишига олиб келди, ерта босқичларда пневмония ва sepsis билан касалланишни мос равишда 31,3 ва 8,7% га камайтирди; реанимация бўлимида бўлиш муддатини 14,4% дан камайтирди 8,2 кунгача ва ўлим 8,7% га камайтирди.

**Калит сўзлар:** ўқрак қафаси шикастланиши, пневмония, иммунотерапия, прокалситонин.

**Abstract.** 249 patients with chest trauma were examined, including 68 patients with the development of infectious pulmonary complications. Depending on the use of immunotherapy (IT), patients were divided into two groups: I - traditional supplemented IT; II - without IT. The relative and absolute number of lymphocytes of the main populations was determined: (CD3+) - T lymphocytes and (CD19+) - B lymphocytes, subpopulations of T cells: (CD4+) T helpers and (CD8+) T cytotoxic lymphocytes, the concentration of immunoglobulins of class A, G, M; the absorption and bactericidal activity of neutrophils; as well as the concentration of C reactive protein and procalcitonin. In group I, it led to a 28.5% decrease in the number of patients with a ventilator lasting more than three days, reduced the incidence of early pneumonia and sepsis by 31.3 and 8.7%, respectively; reduced the duration of stay in the intensive care unit from 14.4 to 8.2 days, and the mortality rate decreased by 8.7%.

**Key words:** chest injury, pneumonia, immunotherapy, procalcitonin.

**Актуальность исследования.** Среди всех инфекционных осложнений у пациентов получивших тяжёлую травмой грудной клетки (ТГК) в отделениях хирургии и реанимации, одно из ведущих мест, занимают пневмония и гнойный трахеобронхит. Получившие травму грудной клетки с тяжестью повреждений по шкале ISS  $\geq 30$  баллов и объемом острой кровопотери  $\geq 2000$ мл, относятся к группе высокого риска развития инфекционных легочных осложнений (ИЛО), которые встречаются в 60 -80 % случаев [1,2,5].

Основной функцией иммунной системы - является, как обеспечение защиты от поступающих в организм инфекций, так и борьба с измененными собственными белковыми структурами, которые возникают в процессе обычной жизнедеятельности организма, и образующихся в больших количествах - при тяжёлых травмах. Иммунитет играет основную эффекторную роль в реализации синдрома системного воспалительного ответа на тяжелую травму грудной клетки. Поэтому особенности иммунных нарушений на ранних этапах ТГК в зависимости от тяжести повреждений, а также объема острой посттравматической кровопотери важны для определения дальнейшей тактики лечения пострадавших. [3,7] Хотя в настоящее время имеются хорошие успехи в развитии иммунологии, необходимо отметить, что недостаточно имеется сведений, о нарушениях иммунной системы, её различных звенья у больных с ТГК. Исследования и публикации недостаточно отражают вопросы обоснования проведения ранней иммунозаместительной терапии у больных с ТГК, на ранних этапах получения травмы, и эффективность влияния на развитие ИЛО и динамики параметров иммунной системы.

На сегодняшний день имеются только единичные работы, посвященные иммунной дисфункции при острой кровопотере и оценке эффективности ранней иммунозаместительной терапии у пострадавших с ТГК [4,6]. Необходимо отметить, что до настоящего времени метод иммунокоррекции, не является общепринятым компонентом в комплексном лечении пострадавших с ТГК.

**Цель исследования** - оценить эффективность иммунозаместительной терапии в профилактике инфекционных легочных осложнений у больных с ТГК.

**Материалы и методы исследования.** В исследование включены 249 (211 мужчин и 38 женщин в возрасте  $53 \pm 2,3$  года) с тяжелой ТГК (ISS  $\geq 30$  баллов), которые находились на лечении в отделении реанимации Бухарского филиала РНЦЭМП в 2016—2020 гг. Средний балл тяжести травмы по шкале ISS оценивался в  $41,9 \pm 8,7$  баллов. Течение ТГК у 68 пациентов осложнилось ИЛО, среди которых выделена отдельная группа - 9 пострадавших, у которых на фоне тяжелой абсцедирующей пневмонии произошла генерализация процесса, и развился тяжелый сепсис. Пневмонию диагностировали на 3-5 сутки после травмы. При поступлении пострадавших разделили на 2 группы: 1 я ( $n=41$ ), в которой стандартное интенсивное лечение дополняли иммунозаместительной терапией (ИТ); 2 я ( $n=27$ ), в которой интенсивное лечение проводили в полном объеме, но без ИТ. С целью профилактики развития гнойных осложнений введение иммуномодуляторов осуществляли в максимально ранние сроки от начала заболевания или после получения травмы.

Оптимальным периодом назначения иммунотерапии (ИТ) были 1-2 сутки заболевания. Опираясь на полученные нами данные, мы выбрали два препарата для иммунной коррекции:

1. Пентоксифиллин, производное ксантина, способен снижать продукцию ФНО- $\alpha$  как *in vitro* так и *in vivo*. Препарат блокирует внутриклеточную аккумуляцию мРНК ФНО- $\alpha$ , предотвращая синтез этого цитокина, увеличивает уровень внутриклеточного цАМФ. Пентоксифиллин, оказывает положительное влияние на состояние гуморального звена иммунитета, применялся внутривенно капельно по 100 мг в сутки в первые 5 дней после травмы, дополнительно к традиционному лечению.

2. Для коррекции нарушений активности врожденного звена иммунитета и функцию фагоцитов, мы выбрали препарат с доказанным активирующим воздействием на фагоциты, а именно - глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП). Продемонстрировано, что препарат эффективен при иммунопрофилактике, предотвращает рецидивы острых респираторных инфекций, бактериальных и герпетических инфекций. Действующее вещество препарата Липолипид, по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней, в курсовой дозе 100 мг (табл. 1).

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 (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 концентрацию С реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ).

**Результаты исследования.** В 1 й группе пострадавших (табл. 2) было меньше наблюдений с продолжительностью ИВЛ более 3 сут., а также были ниже частота развития пневмонии и летальность. Частота развития сепсиса не отличалась между обеими группами больных. У больных в группах I и II, изменение концентрации иммуноглобулинов было различным и зависело от проводимой иммунотерапии. К 6—9 суткам в I группе отмечали повышение ( $p < 0,05$ ) концентрации иммуноглобулинов всех классов, тогда как у больных II группы отмечали снижение IgG ( $p < 0,05$ ) и тенденцию к уменьшению уровня других иммуноглобулинов.

Проведение иммунозаместительной терапии не влияло на динамические показатели общего числа лейкоцитов, но имело тенденцию к увеличению ( $p < 0,05$ ) основной регулирующей популяции - CD3+(Т) лимфоцитов. Относительное количество CD19+(В) лимфоцитов и их функция при этом не менялись. У больных II группы выявлено снижение относительного количества лимфоцитов, которое проявлялось уменьшением содержания CD3+ и увеличением ( $p < 0,05$ ) содержания CD19+ клеток.

**Таблица 1.** Группы пациентов с травмами грудной клетки, в зависимости от иммунозаместительной терапии

Показатели	Значение показателей в группах	
	Группа с ИТ	Группа без ИТ
Пациенты n	41	27
Мужчины n (%)	29(70,7%)	19(70,3%)
Женщины n (%)	12 (29,3%)	8 (29,7%)
Средний возраст (лет)	$36,2 \pm 14,4$	$35,7 \pm 14,4$
Баллы по шкале ISS	$41,7 \pm 8,9$	$42,0 \pm 8,5$
Кровопотеря (мл);	$2,608 \pm 1152$	$2314 \pm 1012$

**Таблица 2.** Влияние иммунотерапии в профилактике инфекционных осложнений и исходы

Показатели	Значение показателей в группах			
	I	II	$\chi^2$	P
Количество больных, n	41	27		
ИВЛ свыше 3 сут n (%)	17 (41,5%)	14 (70%)	16.045	0.000
ИЛО n (%)	22 (53,7%)	17 (85%)	14.634	0.000
Сепсис n (%)	4 (9,8%)	5 (18,5,9%)	2.383	0.104
Умерло n (%)	1 (2,4%)	3 (11,1%)	5.613	0.014
Нахождение в ОРИТ	8,2	14,4		

Отсутствие подъёма концентрации иммуноглобулинов у больных II группы, предопределяет указывает на функциональную неполноценность популяции CD19+(B) лимфоцитов. Исследование динамики поглотительной (Латекст тест) и бактерицидной активности фагоцитирующих клеток (НСТсп. и НСТинд. тесты) также выявило различия в сравниваемых группах. При проведении иммунозаместительной терапии (I я группа) изменение всех исследованных показателей отражало сохранение функциональной активности нейтрофилов. Более того, нормализация поглотительной активности фагоцитов сопровождалась заметным увеличением коэффициента активации, отражающего резервный бактерицидный потенциал (Инд.НСТ/Сп.НСТ), в I группе на 0,35, тогда как во II группе (без иммунозаместительной терапии), на фоне сохраняющейся низкой поглотительной активности (норма  $55 \pm 2,5\%$ ) - только на 0,19. В обеих группах уже в первые сутки с момента травмы, отмечали значительное повышение среднего уровня прокальцитонина (ПКТ), однако динамика его существенно различалась в зависимости от проведения иммунозаместительной терапии. На 6-9 сутки в группе I (с 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.

**Обсуждение.** Таким образом, динамика исследованных иммунологических параметров подтверждает обоснованность проводимой ранней иммунозаместительной терапии, эффективность которой подтверждена уменьшением на 28,5% доли пострадавших, которым ИВЛ проводили более трех суток, на 31,3% — доли пациентов с пневмонией, развившейся в ранние сроки, на 8,7% - больных с сепсисом, сократило продолжительность пребывания в отделении реанимации с 14,4 до 8,2 суток и на 8,7% — числа умерших.

О стихании активности воспалительного процесса на фоне проводимой иммунозаместительной терапии свидетельствует также динамика ПКТ. Если в первые сутки травма провоцирует повышение уровня ПКТ, то на 6—9 сутки динамика его существен но 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 совпала с клинической динамикой течения посттравматического периода. В I и II группах пострадавших было меньше пациентов, которым потребовалась длительная ИВЛ, у которых в ранние сроки развилась пневмония и в последующем - инфекционно легочные осложнения. Динамика исследованных иммунологических параметров подтверждает обоснованность и эффективность такой терапии у пострадавших с высоким риском развития ИЛО с первых суток их пребывания в ОРИТ.

#### **Выводы:**

1. Ранняя иммунотерапия пентаксифиллином и глюкозаминилмурамилдипептидом с первых суток, после травмы является эффективной патогенетически обоснованной лечебно-профилактической мерой у пострадавших с ТКГ и сопровождается коррекцией лабораторных признаков иммунодефицита.
2. В результате иммунотерапии уменьшается число наблюдений с длительностью ИВЛ более 3 сут, уменьшается частота пневмонии и летальность, а также укорачивается койко день в отделении реанимации.

#### **Литература:**

1. Абакумов М.М., Булава Г.В. Повреждения груди, живота и иммунная система. М.: СТРОМ; 2013: 171
2. Абдурахманов М.М. Рахманов Н.Х. Динамика показателей цитокинов у больных с травмами грудной клетки с развитием травматического шока. Журнал теоретической и клинической медицины, №4, 2020 г. с 63-70
3. Абдурахманов М.М. Рахманов Н.Х. Динамика показателей врожденного иммунитета у больных с травмой грудной клетки в сочетании с черепно-мозговой травмой. Новый день в медицине Tibbiotga yangi kun.3(31) 2020. с. 456-461.
4. Булава Г.В., Никитина О.В., Дорфман А.Г., Манькин И.Е. Опыт применения пентаглобина при травме груди и живота с массивной кровопотерей. Вестн. интенс. терапии. 2013; 4: 3–6.
5. Пивоварова Л.П., Арискина О.Б., Кладухина Н.А. Иммунологические критерии инфекционных осложнений при тяжелой механической травме. В кн.: Сочетанная и множественная механическая травма. Сб. науч. трудов. СПб.; 2017: 127–141.
6. Keel M., Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. Injury. 2005; 36 (6): 691–709.
7. Mannick J.A., Rodrick M.L., Lederer J.A. The immunologic response to injury. J. Am. Coll. Surg. 2015; 193 (3): 237–244.

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЛЕГОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ТРАВМОЙ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ**

*Рахманов Н.Х., Абдурахманов М.М.*

**Резюме.** Исследованы 249 больных с травмой грудной клетки, из которых 68 больных с развитием инфекционных лёгочных осложнений (ИЛО). В зависимости от применения иммунотерапии (ИТ), больные были разделены на две группы: I - традиционное дополняли ИТ; II - без ИТ. 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; поглотительную и бактерицидную активность нейтрофилов; а также концентрацию С реактивного белка и прокальцитонина. В I группе больных привело к уменьшению числа больных с длительностью ИВЛ более трех суток на 28,5%, снизило частоту развития пневмонии в ранние сроки и сепсиса на 31,3 и 8,7% соответственно; сократило продолжительность пребывания в отделении реанимации с 14,4 до 8,2 суток, а летальность на 8,7% уменьшилась.

**Ключевые слова:** травма грудной клетки, пневмония, иммунотерапия, прокальцитонин.