

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВОЙ ТРАВМЕ У ДЕТЕЙ

Волков Е.В., Гандылян К.С., Караков К.Г., Гольпяпина И.А., Вышлова И.А.

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, karpov25@rambler.ru

Проведено клинико-иммунологическое обследование 114 детей после сочетанной черепно-лицевой травмы с сотрясением головного мозга и ушибом головного мозга легкой степени. Клинико-неврологическое обследование детей с сочетанной черепно-лицевой травмой в отдаленном периоде травмы позволило выделить следующие синдромы: вегетативной дистонии, общемозговой синдром и синдром рассеянной церебральной микросимптоматики и их сочетание. Проведенное клинико-иммунологическое сопоставление показало, что у больных с последствиями сочетанной черепно-лицевой травмы имеет место повышение антител к КЛ и ФНО- α в сравнении с контрольной группой. Изучение результатов иммунологических показателей в зависимости от степени тяжести выявило, что у пациентов с сочетанной черепно-лицевой травмой с ушибом головного мозга легкой степени содержание антител к кардиолипином и ФНО- α достоверно выше, чем при сочетанной черепно-лицевой травме с сотрясением головного мозга. Сравнительный анализ иммунологических показателей и неврологических синдромов позволил выявить определенную закономерность: чем значимее патология нервной системы после нейротравмы, тем выше содержание провоспалительных цитокинов и антител к КЛ в сыворотке крови. Кроме того, была обнаружена зависимость от давности полученной сочетанной черепно-лицевой травмы, где в более ранние сроки от момента полученной травмы уровень иммунологических показателей выше, чем в отдаленные сроки травмы.

Ключевые слова: сочетанная черепно-лицевая травма, нейротравма, ФНО- α , кардиолипиды.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL DISORDERS IN THE COMBINED CRANIOFACIAL TRAUMA IN CHILDREN

Volkov E.V., Gandylyan K.S., Golyapina I.A., Karakov K.G., Vishlova I.A.

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia, 355017, Stavropol, st. Peace, 310, karpov25@rambler.ru

A study of clinical and immunological study 114 children after combined craniofacial trauma with brain concussion and brain contusion mild. Clinical neurological examination of children with combined craniofacial trauma in the long-term injury possible to distinguish the following syndromes: vegetative dystonia, cerebral syndrome and diffuse cerebral mikrosimptomatiki and combinations thereof. Conducted clinical and immunological comparison showed that in patients with concomitant effects craniofacial trauma occur raising antibodies to TNF- α and CL compared with the control group. Study of the immunological parameters depending on the severity revealed that in patients with combined craniofacial grass with a brain contusion mild levels of antibodies to cardiolipin and TNF-alpha were significantly higher than in the combined craniofacial trauma with brain concussion. Comparative analysis of immunological parameters and neurological syndromes revealed a certain pattern: the significant pathology of the nervous system after neurotrauma, the higher the levels of proinflammatory cytokines and antibodies in the serum KL. It was also found to depend on the age, the resulting combined craniofacial trauma, which at an earlier date by the time of the injury level of immunological parameters higher than the long-term period of injury.

Keywords: concomitant craniofacial trauma, neurotrauma, TNF-alpha, cardiolipins.

Проблема сочетанной черепно-лицевой травмы (СЧЛТ) у детей лежит в плоскости малоизученных направлений и занимает особое место среди детского нейротравматизма. По мнению ряда авторов [1,2,3,8,9,14], среди всех травм только нейротравмы среди детей встречаются в 25–45 % случаев. В отдалённом периоде независимо от тяжести перенесённой травмы у 40–60 % больных отмечаются стойкие органические и функциональные расстройства нервной системы, которые могут приводить к стойкой инвалидизации

[1,2,6,8,13]. Многими авторами проводились исследования, целью которых было выявление и уточнение основных факторов патогенеза формирования посттравматических осложнений у детей, где одним из них являлись аутоиммунные нарушения [2,4,5,7,10,11,13,16]. В этой связи нами была предпринята попытка уточнения некоторых аспектов формирования посттравматических нарушений с учетом иммунологических реакций в ЦНС.

Цель исследования. Изучить патоиммунологические механизмы формирования отдаленных последствий нейротравмы при СЧЛТ у детей.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением, в возрасте от 13–16 лет находилось 114 школьников, перенесших сочетанную черепно-лицевую травму (СЧЛТ) в сочетании с сотрясением головного мозга (СГМ) 66 (57,9 %) детей и СЧЛТ в сочетании с ушибом головного мозга легкой степени (УГМЛС) – 48 (42,1 %) детей. Среди них – 79 мальчиков и 35 девочек, средний возраст которых составил $14,7 \pm 2,11$ лет. В посттравматическом периоде больные обследовались спустя год после полученной травмы в среднем $14 \pm 1,6$ месяцев. Более 70 % случаев СЧЛТ явилось следствием ДТП.

Для уточнения возможных патоиммунологических механизмов, участвующих в формировании посттравматических нарушений, нами были проведены иммунологические исследования, состоящие из определения антител к фосфолипидам с помощью иммуноферментного анализа (использовалась тест-система фирмы «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) и антифосфолипидов (анти-ФЛ), по уровню антител к кардиолипинам. Последние определялись с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови и фактора некроза опухоли-альфа в сыворотке крови (ФНО- α), который определялся с помощью набора реагентов, предназначенного для количественного анализа в исследуемых образцах методом иммуноферментного анализа (ИФА) фирмы «Цитокин» г. Санкт-Петербург. Полученные результаты сравнивались с показателями контрольной группы (30 человек), сопоставимые по полу и возрасту.

Результаты и обсуждение. Клинико-неврологическое обследование детей с СЧЛТ в отдаленном периоде травмы позволило выделить следующие синдромы: вегетативной дистонии, общемозговой синдром и синдром рассеянной церебральной микросимптоматики и их сочетание.

Общемозговой синдром был установлен у 61 (53,5 %) пострадавших. Данный синдром характеризовался жалобами на головную боль, чувством тошноты, режее рвоты, общим недомоганием, быстрой утомляемостью.

Синдром рассеянной церебральной микросимптоматики был вторым по выявляемости и диагностирован в 40 (35,1 %) случае. В структуре данного синдрома наблюдались глазодвигательные расстройства, легкая недостаточность VII и XII пар черепных нервов, не

грубые вестибулярные и статоатактические расстройства. Эти симптомы отличались умеренной стойкостью и регрессировали по ходу восстановительного периода.

Синдром вегетативной дистонии был диагностирован у 13 (11,4 %) детей и характеризовался вегетативными нарушениями смешанного характера. Следует признать, что вегетативные проявления были выявлены практически у всех пострадавших детей, но в 11 % случаях вегетативные нарушения у детей доминировали.

Антитела к фосфолипидам являются маркерами эндотелиального повреждения или отражают наличие воспалительных изменений в сосудистой стенке [5,6]. Проведение иммунологического исследования у 46 пациентов с нейротравмой спустя год позволили выявить достоверное ($p < 0,05$) увеличение значений в сравнении с показателями контрольной группы. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Средние показатели антител к фосфолипидам у пациентов с последствиями СЧЛТ и лиц контрольной группы.

	СЧЛТ (n = 46)	Контрольная группа (n = 30)
Антитела к фосфолипидам в сыворотке крови (ед. ОП)	0,359 ± 0,009*	0,272 ± 0,005

Примечание: * – $p < 0,05$ между основной и контрольной группами.

Достоверных значимых различий по уровню антител к КЛ в зависимости от пола и возраста нами не было выявлено ($p > 0,05$).

Исследование содержания антител к КЛ в зависимости от степени тяжести полученных СЧЛТ представлено в таблице 2.

Таблица 2

Уровень антител к кардиолипинам в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести СЧЛТ в отдалённом периоде ($M \pm m$).

группы	Антитела к кардиолипинам (ед. ОП)	
	Основная группа	Контрольная группа (n = 30)
Отдалённый период СЧЛТ с СГМ (n = 24)	0,297 ± 0,059	0,272 ± 0,005
Отдалённый период СЧЛТ с УГМЛС (n = 22)	0,398 ± 0,039*	0,272 ± 0,005

Примечание: * – $p < 0,05$.

Результаты исследования указывали, что показатели уровня антител к кардиолипинам у пациентов с последствиями СЧЛТ и УГМЛС достоверно ($p < 0,05$) отличались от показателей контрольной группы, что может указывать на повреждение сосудистого эндотелия, возникающее при последствиях СЧЛТ, выраженность которого увеличивается с тяжестью перенесённой травмы.

Нами отмечено, что наиболее высокий уровень антител к КЛ обнаружен у пациентов с синдромом рассеянной церебральной микросимптоматики при последствиях перенесённой

ЧЛТ с СГМ. У пациентов, перенёвших СЧЛТ с УГМЛС, наибольший уровень антител к КЛ выявлен у детей с общемозговым синдромом, где была отмечена достоверная ($p < 0,05$) разница по уровню антител к КЛ между последствиями лёгкой и средней степенями тяжести СЧЛТ. При синдроме ВСД содержание антител к КЛ было близко к варианту контрольной группы.

Нами был проведен анализ содержания антител к КЛ в зависимости от сроков получения СЧЛТ. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Содержание антител к КЛ в зависимости от сроков давности получения СЧЛТ

Время, прошедшее от момента получения травмы	Клиническая форма		
	СЧЛТ с СГМ	СЧЛТ с УГМЛС	контроль
2 года после травмы (n=27)	$0,2989 \pm 0,059$	$0,3978 \pm 0,039^*$	$0,272 \pm 0,005$
3 года после травмы (n=24)	$0,2811 \pm 0,075$	$0,3013 \pm 0,061$	$0,272 \pm 0,005$

Было отмечено, что повышение показателей антител к КЛ наиболее часто встречалось у пациентов с последствиями как легкой, так и средней степени тяжести СЧЛТ в течение первых двух лет от момента получения травмы. Достоверное ($p < 0,05$) отличие по уровню КЛ было выявлено только у детей с УГМЛС спустя 2 года после травмы.

Результаты исследования указывают на зависимость временного фактора и иммунного сдвига, где была выявленная положительная корреляционная ($r = 0,43$) зависимость, указывающая, что чем меньше времени после СЧЛТ, тем выше показатели антител к КЛ, тем самым указывая на более выраженные патологические процессы в эндотелии церебральных сосудов. Однако более выраженные эндотелиальные изменения сосудов отмечены у пациентов с последствиями перенесённой СЧЛТ с УГМЛС.

Исследование содержания антител к КЛ позволило выявить их повышение в отдаленном периоде СЧЛТ, где наиболее высокие показатели были выявлены у пациентов с ведущими в клинической картине синдромами: общемозгового синдрома и рассеянной церебральной микросимптоматики, преимущественно в ранние периоды от момента полученной травмы, что указывает на повреждение эндотелия сосудистой стенки, приводящих к нарушению эластико-тонических параметров, а, следовательно, к нарушению церебральной гемодинамики.

ФНО- α – провоспалительный цитокин, активно участвующий в регуляции межклеточного взаимодействия. Главным источником ФНО- α являются макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты, микроглия, астроциты. ФНО- α усиливает экспрессию молекул адгезии и антигенпредставления на эндотелии сосудов и повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера. Кроме того, ФНО- α является индуктором апоптоза, в

частности, глиальных и нейрональных клеток [5,6]. Нейроны и микроглиальные клетки способны продуцировать ФНО- α и экспрессировать м-РНК при травме и ишемии мозга [6].

Исследование уровня провоспалительных цитокинов (ФНО- α) в сыворотке крови позволило выявить их достоверное ($p < 0,05$) повышение в сравнении с контрольной группой.

Таблица 4

Содержание ФНО- α у больных с последствиями СЧЛТ и лиц контрольной группы

	Основная (n= 34)	контрольная (n = 23)
Показатели ФНО-апг/мл	16,351 \pm 1,3 *	12,90 \pm 0,8

Примечание: * – $p < 0,05$ между основной и контрольной группами.

Значимых различий уровня ФНО- α в зависимости от пола и возраста нами не было обнаружено ($p > 0,05$). При сравнении показателей провоспалительных цитокинов в зависимости от степени тяжести перенесенной СЧЛТ было обнаружено достоверное ($p < 0,05$) повышение содержания ФНО- α у пациентов, перенёвших как СГМ, так и УГМЛС. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5

Содержание ФНО- α у больных с СЧЛТ с СГМ и УГМЛС в отдаленном периоде

	Пациенты с последствиями СЧЛТ с СГМ	Пациенты с последствиями СЧЛТ с УГМЛС	Контрольная группа
сыворотка крови пг/мл	14,372 \pm 1,9*	18,559 \pm 1,7 **	9,26 \pm 1,2

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Нами проведен клинико-иммунологический анализ по содержанию ФНО- α в зависимости от неврологического синдрома при СЧЛТ с СГМ. Результаты исследования указывают, что наиболее высокий уровень ФНО- α достоверно ($p < 0,05$) наблюдался при синдроме рассеянной церебральной микросимптоматики (17,653 \pm 0,55 пг/мл) и ОМС (14,521 \pm 0,55 пг/мл). Низкий уровень ФНО- α был отмечен при синдроме СВД и составил 11,913 \pm 0,55 пг/мл.

У лиц, перенёвших СЧЛТ и УГМЛС, наиболее высокий уровень провоспалительных цитокинов достоверно ($p < 0,01$) был обнаружен при общемозговом синдроме (19,632 \pm 0,47 пг/мл). При СВД результат достоверно ($p < 0,05$) был выше и составил 14,133 \pm 0,55 пг/мл.

Нами было выявлено 3 случая больных с эпилептическими приступами после СЧЛТ с УГМЛС, где содержание ФНО- α составило 20,853 \pm 0,49 пг/мл., что было достоверно ($p < 0,01$) выше контрольной группы. Данное обстоятельство можно объяснить наличием эпилептических приступов, приводящие к повышенной дестабилизации иммунного ответа в ЦНС. При сопоставлении показателей ФНО- α по давности полученной нейротравмы были получены следующие результаты. Результаты приведены в таблице 6.

Средние показатели ФНО- α (пг/мл) в зависимости от сроков давности полученной нейротравмы

Время, прошедшее от момента получения	последствия СЧЛТ	
	СЧЛТ с СГМ	СЧЛТ с УГМЛС
2 года	(15,357 \pm 0,55 пг/мл)	(18,632 \pm 0,47 пг/мл)
3 года	(14,253 \pm 0,55 пг/мл)	(15,263 \pm 0,47 пг/мл)

Нами отмечено, что уровень ФНО- α изменяется в зависимости от давности получения травмы и имеет определённые закономерности. В ранние сроки от момента получения СЧЛТ уровень ФНО- α достоверно ($p < 0,05$) был выше, чем в период после одного года, где степень увеличения была пропорциональна степени тяжести полученной травмы. Вместе с тем в более поздние сроки (спустя 3 года после травмы) разница между группами нивелировалась и достигла более низких уровней по сравнению с результатами, полученными в период после года от момента получения СЧЛТ.

Таким образом, проведённое клинико-иммунологическое сопоставление показало, что у больных с последствиями СЧЛТ имеют место повышение антител к КЛ и ФНО- α в сравнении с контрольной группой. Изучение результатов иммунологических показателей в зависимости от степени тяжести выявило, что у пациентов с СЧЛТ с УГМЛС содержание антител к кардиолипинам и ФНО- α достоверно выше, чем при СЧЛТ с СГМ. Сравнительный анализ иммунологических показателей и неврологических синдромов позволил выявить определённую закономерность: чем значимее патология нервной системы после нейротравмы, тем выше содержание провоспалительных цитокинов и антител к КЛ в сыворотке крови. Кроме того, была обнаружена зависимость от давности полученной СЧЛТ, где в более ранние сроки от момента полученной травмы уровень иммунологических показателей выше, чем в отдалённые сроки травмы.

Список литературы

1. Агаева К.Ф. Процесс накопления и распространения последствий травмы головы среди населения // Журнал неврологии и психиатрии. – 2001. – № 5. – С. 46-48.
2. Бадалян Л.О. Неврологические аспекты закрытой черепно-мозговой травмы // Вестник АМН СССР. – 1984. – № 12. – С. 12-16.
3. Воскресенская О.Н., Гусев Е.И., Шоломов И.И. Неврологические аспекты сотрясения головного мозга. – Саратов: Изд. Саратовского гос. мед. ун-та, 2003. – С. 172.
4. Горбунов В. И., Ганнушкина И. В. Иммунологические аспекты периодизации течения черепно-мозговой травмы // Вопр. нейрохирургии. – 1990. – Вып. 6. – С. 23-25.

5. Герасимова М.М., Карпов С.М., Нганкам Л.Ж., Мальченко Н.И. Нейрофизиологическая и иммунологическая характеристика сотрясения головного мозга. // Нейроиммунология. – 2004. – Т. II, № 2. – С. 24.
6. Герасимова М.М., Ягудин Г.Т. Особенности клинического течения и патогенеза легкой черепно-мозговой травмы у детей // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – № 3. – С. 16-18.
7. Карпов С. М., Гандылян К. С., Суюнова Д. Д., Елисеева Е. В., Христофорандо Д. Ю., Волков Е. В., Карпова Е. Н. Механизмы адаптации у больных с сочетанной черепно-лицевой травмой // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 3 (145). – С. 61-65.
8. Карпов С.М. Нейрофизиологические аспекты детской черепно-мозговой травмы: автореферат дис. ... д-ра мед. наук. – Москва, 2008. – С. 44.
9. Карпов С.М., Христофорандо Д.Ю., Шевченко П.П., Шарипов Е.М., Абидокова Ф.А. Эпидемиологические аспекты челюстно-лицевой травмы на примере г. Ставрополя // Российский стоматологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 50-51.
10. Карпов С.М., Батулин В.А., Христофорандо Д.Ю., Шарипов Е.М., Абидокова Ф.А. Нейрофизиологическое и иммунологическое течение травмы челюстно-лицевой области при легкой черепно-мозговой травме // Клиническая неврология. – 2011. – № 1. – С. 3-6.
11. Лубенец А.Е., Карпов С.М. Клинико-иммунологические особенности острого периода детской черепно-мозговой травмы // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 4. – С. 147-148.
12. Соколова И.В., Карпов С.М. Травматическая эпилепсия при ЧМТ // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 1. – С. 44-45.
13. Христофорандо Д.Ю., Карпов С.М., Батулин В.А., Гандылян К.С. Особенности течения сочетанной челюстно-лицевой травмы // Институт стоматологии. – 2013. – № 2 (59). – С. 59-61.
14. Ульяновченко М.И., Ходжаян А.Б., Апагуни А.Э., Карпов С.М., Назарова Е.О., Шишманиди А.К., Сергеев И.И., Власов А.Ю. Анализ дорожно-транспортного травматизма у жителей г. Ставрополя // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5(2). – С. 427-430.
15. Izhaeva F., Sukhinin M., Eliseeva E., Suyunova D., Karpov S. Craniofacial trauma and its influence on the psychoneurotic status of the patient./ (European Science and Technology «The VII international research and practice conference» Munich, Germany 2014. April 23h – 24th. P.561-563.
16. Schinkel C, Wick M, Muhr G, Koller: Analysis of systemic interleukin-11 after major trauma. // Shock. № 23. 2005:30–34.

Рецензенты:

Христофорандо Д.Ю., д.м.н., доцент, заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии,
Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь.

Долгова И.Н., д.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики,
Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь.