

**ДИСБАЛАНС ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ
З ПОЛІТРАВМОЮ***ЦВЯХ А.І., ЯВОРСЬКА І.В., ГОСПОДАРСЬКИЙ І.Я., ГОСПОДАРСЬКИЙ А.Я.*

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Питання політравми завжди було не тільки медичною, але і загальносоціальною проблемою [1-12]. У структурі травматизму мирного часу частота політравми досягає 12-15% [13]. За даними ВООЗ, серед причин смертності травми займають третє, а серед населення до 40 років — перше місце. Незважаючи на те, що потерпілі з політравмою складають менше 15% з тих, хто поступає на стаціонарне лікування, саме на них приходиться до 70% летальних випадків [7, 13, 14]. При цьому смертність від нещасних випадків і травм постійно зростає — в середньому не менше, ніж на 1% щорічно [15], що свідчить про недостатню ефективність лікування таких хворих. Ця проблема може бути вирішена лише шляхом детального вивчення механізмів формування травматичної хвороби і побудови на цій основі досконалішого алгоритму фармакотерапії [16].

Наприкінці минулого століття вивчались загальні закономірності розвитку реакції організму на травму, особливості перебігу хвороби в посттравматичному періоді. Було встановлено [17], що зумовлені травмою порушення функцій життєво важливих органів і параметрів гомеостазу носять пролонгований характер, мають особливості патогенезу, які проявляються відтерміновано і не вкладаються в рамки традиційних уявлень про травматичний шок.

Всю сукупність патологічних змін і пристосувальних механізмів, що формуються в організмі після травми, стали називати травматичною хворобою [18]. На сьогодні чітко встановлено, що при травматичній хворобі індукується активація прозапальних цитокінів, які запускають неконтрольовану системну запальну реакцію [19]. Порушення окислювально-відновлювального балансу, в свою чергу, приводять до виникнення токсиніндукованого цитолітичного ефекту, розвитку ендотоксикозу та поліорганної недостатності [20].

Фактори імуносупресорної природи і механізми розвитку загальної імунодепресії є складовою генералізованої запальної реакції (SIRS), яка визначає протягом багатьох критичних станів, включаючи множинне травму і сепсис [8, 11, 19, 20]. Згідно патофізіологічною концепції останніх років, у хворих з сепсисом, дисбаланс імунітету і депресія ендогенних механізмів протиінфекційного захисту є чинниками, що ви-

значають тяжкість процесу, при цьому, на різних етапах одне і те ж ланка імунної відповіді може бути відповідальною як за прозапальну, так і протизапальну відповідь [4, 13, 17, 18, 20].

Імунні дисфункції при політравмі також є однією з складових синдрому системної запальної реакції і формуються на тлі масованої антигенемії і виснаження адаптаційних реакцій організму на стрес, при цьому, транзиторна клітинна і гуморальна імуносупресія, нейрогенна імунодисфункція, що розвиваються при поєднаній травмі і часто супроводжуються уповільненим відновленням, служать передумовою для розвитку ускладнень запального і гнійно-септичного характеру, ускладнюючи перебіг хвороби [1, 3, 5, 7, 10].

Метою роботи була розробка методів лабораторної оцінки балансу про- і протизапальних реакцій, а також вивчення цитокін-опосередкованих механізмів формування та патогенетичної значущості системної імуносупресії у хворих з політравмою.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У зв'язку з цим метою цієї роботи з'явилися розробка доступних методів лабораторної оцінки балансу про-і протизапальних реакцій, а також вивчення цитокін-опосередкованих механізмів формування та патогенетичної значущості системної імуносупресії у розвитку хірургічних інфекцій.

Крім того, слід визнати, що в основі розробленої концепції двофазного перебігу гнійно-септичного процесу при політравмі лежать переважно дані експериментальних досліджень і теоретичні уявлення про закономірності розвитку системної запальної реакції [8, 9]. Водночас, практично повністю відсутні клінічні спостереження і прямі докази взаємозв'язку між характером / виразністю імунних порушень і змінами цитокінового балансу у хворих з політравмою.

Під нашим наглядом було 20 пацієнтів із неускладненими переломами (1-а група) і 20 – з політравмою (2-а група).

Концентрацію цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-10, ТНФ- α , ІФН- γ) у сироватці крові визначали за допомогою імунферментних тест-систем (ТОВ «Укрмедсервіс», Донецьк) у відповідності з інструкцією фірми-виробника.

Визначення цитокінів проводили двічі – при поступленні у стаціонар (до оперативного втручання) і через 24 години після оперативного втручання.

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

Таблиця 1

Динаміка вмісту цитокінів до і після оперативного втручання

| Групи | ІЛ-2, пг/мл | | ІЛ-10, пг/мл | | ТНФ-α, пг/мл | | ІФН-γ, МО/мл | |
|--------------|----------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------|-------------------------|
| | до | після | до | після | до | після | до | після |
| 1-а, n=20 | 35,2±2,3 | 54,2±4,9 ⁺ | 24,2±4,5 | 50,7±2,6 ⁺ | 75,0±2,8 | 52,2±12,1 | 249,2±11,1 | 224,4±12,8 |
| 2-а, n=20 | 37,1±4,8 | 35,2±7,2 [*] | 18,9±4,1 [*] | 12,7±2,0 [*] | 95,2±5,6 [*] | 132,1±12,0 ^{**} | 266,7±17,8 | 129,8±0,9 ^{**} |
| Донори | 152,2±10,1 | | 180,4±0,2 | | 21,2±1,8 | | 119,6±11,2 | |

Примітки: ⁺ – достовірність різниці з показником до лікування (P < 0,05).
^{*} – достовірність різниці з показником у 1-й групі (P < 0,05).

У перші години після травми, виходячи з показників цитокінового статусу, практично немає суттєвої різниці щодо продукції прозапальних і протизапальних цитокінів між пацієнтами із неускладненими переломами і політравмою. Концентрація рівнів цитокінів у цих двох групах практично не відрізняється. Єдина достовірна різниця – статистично вищий вміст фактора некрозу пухлин альфа (ТНФ-α) у пацієнтів з політравмою. Таким чином, можна зробити висновок, що у найгостріший період реакція на травму є однотипна. Лише інтенсивність запального процесу, про що свідчить показник ТНФ- , вища при політравмі (P < 0,05).

Але вже через 24 години після проведення оперативного втручання у хворих з неускладненими переломами з'являлися перші прогностично сприятливі зміни у цитокіновому балансі: почав наростати показник ІЛ-2 і практично одночасно – ІЛ-10 (P < 0,05). При цьому виявлене зниження рівня фактора некрозу пухлин альфа (P < 0,05).

У той же час, у показниках цитокінового балансу при політравмі у післяопераційний період зміни несприятливі: наростають рівні прозапальних цитокінів (ІЛ-2, ТНФ-α) при одночасному зниженні вмісту протизапального ІЛ-10 (P < 0,05).

Таблиця 2

Динаміка співвідношення цитокінів до і після оперативного втручання

| Групи | ІЛ-2 / ІЛ-10 | | ТНФ-α / ІЛ-2 | |
|--------------|--------------|-----------------------|--------------|------------------------|
| | до | після | до | після |
| 1-а, n=20 | 1,46±0,3 | 1,08±0,2 | 2,14±0,3 | 0,96±0,1 ⁺ |
| 2-а, n=20 | 1,95±0,3 | 2,92±0,4 [*] | 2,57±0,4 | 3,77±0,4 ^{**} |
| Донори | 0,84±0,1 | | 0,15±0,02 | |

Примітки: ⁺ – достовірність різниці з показником до лікування (P < 0,05).
^{*} – достовірність різниці з показником у 1-й групі (P < 0,05).

Дуже показовим, особливо у плані прогнозу, є співвідношення між рівнями цитокінів, оцінені у динаміці.

Так, співвідношення ІЛ-2/ІЛ-10 характеризує співвідношення прозапального і протиза-

пального цитокінів, що свідчить про вираженість запального процесу в організмі. У випадку неускладнених переломів цей показник вже через добу після оперативного втручання починає знижуватися. У пацієнтів з політравмою цей по-

казник продовжував стрімко зростати і у після-операційний період. На цей час він достовірно відрізнявся від аналогічного показника у першій групі ($P < 0,05$).

Наростання співвідношення ТНФ- α /ІЛ-2 свідчить про дисоціацію прозапальних цитокінів і є несприятливим щодо перебігу запального процесу.

У випадку неускладнених переломів це співвідношення вже через добу після оперативного втручання починає знижуватися, хоча ця тенденція не є достовірною. У пацієнтів з політравмою цей показник достовірно зростає у після-операційний період ($P < 0,05$), що є несприятливим для прогнозу. На цей час він суттєво відрізнявся від аналогічного показника у першій групі ($P < 0,05$).

Таким чином, основою патогенезу травматичної хвороби є запуск цитокінового каскаду, який включає, з одного боку, прозапальні цитокіни, а з іншого – протизапальні медіатори. Баланс між двома різноспрямовано діючими групами цитокінів в основному визначає характер перебігу і результат гнійно-септичних ускладнень і виживання пацієнта. Відповідно, вплив на цитокіновий баланс розглядається в даний час як нова мішень імунотерапевтичного впливу при лікуванні хворих з політравмою [5]. Проте практична реалізація і правильний вибір стратегії проведення імунокоригуючої терапії багато в чому утруднені через невирішеність деяких принципових питань.

Головна проблема полягає у відсутності доступних методів лабораторної діагностики, які б досить чітко відображали зміщення цитокінового балансу в бік запальних або протизапальних / імуносупресивних реакцій. Враховуючи множинність, а також синергізм і плейотропний беруть участь в цих реакціях цитокінів, стає ясно, що визначення концентрації в крові якогось одного з них (наприклад, ТНФ α або ІЛ-4) не буде адекватно відображати стан всього цитокінового балансу. Мабуть, лише одномоментна оцінка рівня кількох медіаторів (щонайменше, 2-3 з протилежно діючих підгруп) може виявитися більш коректною. Однак діагностичні процедури подібного роду є надзвичайно дорогими і поки важкодоступні для широкого (рутинного) використання у клінічній практиці.

ВИСНОВКИ

1. У випадку політравми вираженість прозапальної реакції суттєво більш виражена, а рівні прозапальних цитокінів достовірно підвищені, у порівнянні з реакцією на неускладнені переломи.
2. Одномоментна оцінка рівня декількох цитокінів (щонайменше, 2-3 з протилежно діючих

підгруп) більш коректна, ніж ізольоване визначення рівня одного медіаторів.

3. Ще більш інформативним є визначення індекса, який визначається як співвідношення прозапальних і протизапальних цитокінів. Їх співвідношення у випадку політравми є менш сприятливим, ніж у випадку неускладнених переломів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Fabrizio Giuseppe Bonanno*. Shock - A reappraisal: The holistic approach // J Emerg Trauma Shock. 2012 Apr-Jun; 5(2): 167–177.
2. *Behzad Heidari*. C-reactive protein and other markers of inflammation in hemodialysis patients // Caspian J Intern Med. 2013 Winter; 4(1): 611–616.
3. *R Welbourn, G Goldman, L Kobzik*. Involvement of thromboxane and neutrophils in multiple-system organ edema with interleukin-2 // Ann Surg. 1990 December; 212(6): 728–733.
4. *Minlong Zhang, Mingqing Dong, Wei Liu*. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 Ameliorates Seawater Aspiration-Induced Acute Lung Injury via NF- κ B and RhoA/Rho Kinase Pathways // PLoS One. 2014; 9(8): e104507. Published online 2014 August 13. doi: 10.1371.
5. *Pauline Po Yee Lui, Lai Shan Chan*. Expression of Bone Morphogenetic Protein-2 in the Chondrogenic and Ossifying Sites of Calcific Tendinopathy and Traumatic Tendon Injury Rat Models // J Orthop Surg Res. 2009; 4: 27. Published online 2009 July 21. doi: 10.1186.
6. *Ming-Hua Liu, Jun Tian, Yong-Ping Su*. Cervical sympathetic block regulates early systemic inflammatory response in severe trauma patients // Med Sci Monit. 2013; 19: 194–201.
7. *Veit M. Stoecklein*. Trauma equals danger—damage control by the immune system // J Leukoc Biol. 2012 September; 92(3): 539–551.
8. *Rachael P. Jackman, Garth H. Utter, Marcus O. Muench*. Distinct roles of trauma and transfusion in induction of immune modulation post-injury // Transfusion. 2012 December; 52(12): 2533–2550.
9. *Jie Xu, Hyeong T. Kim, Yuchen Ma*. Trauma and Hemorrhage-Induced Acute Hepatic Insulin Resistance: Dominant Role of Tumor Necrosis Factor- α // Endocrinology. 2008 May; 149(5): 2369–2382.
10. *Melanie D. Bird, John Karavitis, Elizabeth J. Kovacs*. Sex Differences And Estrogen Modulation Of The Cellular Immune Response After Injury // Cell Immunol. 2008; 252(1-2): 57–67.

11. *Tjasa Hranjec, Brian R Swenson.* Diagnosis-Dependent Relationships between Cytokine Levels and Survival in Patients Admitted for Surgical Critical Care // *J Am Coll Surg.* 2010 May; 210(5): 833–846.
12. *Miriam D Neher* Molecular mechanisms of inflammation and tissue injury after major trauma-is complement the “bad guy”? // *J Biomed Sci.* 2011; 18(1): 90.
13. *P. Mommsen, T. Barkhausen, C. Zeckey.* Effects of Trauma-Hemorrhage and IL-6 Deficiency on Splenic Immune Function in a Murine Trauma Model // *Mediators Inflamm.* 2012; 2012: 186709. Published online 2012 February 9. doi: 10.1155/2012/186709.
14. *Ling Zeng, Wei Gu, Kehong Chen.* Clinical relevance of the interleukin 10 promoter polymorphisms in Chinese Han patients with major trauma: genetic association studies // *Crit Care.* 2009; 13(6): R188.
15. *Maja Surbatovic, Milic Veljovic.* Immunoinflammatory Response in Critically Ill Patients: Severe Sepsis and/or Trauma // *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 362793. Published online 2013 November 24. doi: 10.1155/2013/362793.
16. *Richard D. Fremont, Tatsuki Koyama, Carolyn S. Calfee.* Acute Lung Injury in Patients with Traumatic Injuries: Utility of a Panel of Biomarkers for Diagnosis and Pathogenesis // *J Trauma.* Author manuscript; available in PMC 2012 May 8.
17. Published in final edited form as: *J Trauma.* 2010 May; 68(5): 1121–1127.
18. *Mark A. Jonker, Joshua L. Hermsen.* Injury Induces Localized Airway Increases in Pro-Inflammatory Cytokines in Humans and Mice // *Surg Infect (Larchmt)* 2011 February; 12(1): 49–56.
19. *Harold H Bach, IV, Vikas Saini.* Initial Assessment of the Role of CXCR4 Chemokine Receptor 4 after Polytrauma // *Mol Med.* 2012; 18(1): 1056–1066. Published online 2012 May 17. doi: 10.2119/molmed.2011.00497.
20. *Qin Zhang, Mustafa Raouf, Yu Chen.* Circulating Mitochondrial DAMPs Cause Inflammatory Responses to Injury // *Nature.* 2010 March 4; 464(7285): 104–107.

РЕЗЮМЕ

**ДИСБАЛАНС ЦИТОКИНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ
У БОЛЬНИХ С ПОЛІТРАВМОЮ**

*Цвях А.І., Яворська І.В., Господарський І.Я.,
Господарський А.Я.*

Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського

В статті розглянуті та проаналізовані особливості продукції провоспалительних і противоспалительних цитокінів у пацієнтів з неусложненими переломами і з політравмою у доопераційний і післяопераційний період. При цьому продемонстрована діагностична цінність і інформативність аналізу соотношения рівнів провоспалительних і противоспалительних цитокінів.

SUMMARY

**DISBALANCE OF CYTOKINE REGULATION
IN PATIENTS WITH POLYTRAUMA**

Cvyah A.I., Yavorska I.Ya., Gospodarsky I.Ya., Gospodarsky A.Ya.

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

The article describes and analyzed the features of products proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with uncomplicated fractures and polytrauma in the preoperative and postoperative period. At the same time demonstrated the diagnostic value and informative analysis of the balance of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines.