

УДК 616-001.18:616-002.1

## ДИНАМІКА ЗМІН ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ПОСТТРАВМАТИЧНИХ З ХОЛОДОВОЮ ТРАВМОЮ

О. І. Осадча<sup>1</sup>, Г. П. Хитрий<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ

<sup>2</sup> – Українська військово-медична академія, Київ

**Резюме.** *Обстежено 35 хворих з переохолодженням і відмороженнями кінцівок II–IV ступеня. Визначено динаміку змін про- і протизапальних цитокінів в периферичній крові потерпілих з холодовою травмою в реактивному періоді хвороби. Були проведені дослідження вмісту медіаторів запальної реакції: інтерлейкінів (ІЛ) – 1, 2, 4, 6 і чинника некрозу пухлин (ЧНП- $\alpha$ ). У потерпілих з холодовою травмою визначено значне підвищення вмісту прозапальних цитокінів в усі терміни дослідження. При цьому встановлено, що найбільш значним було підвищення вмісту ЧНП- $\alpha$ , ІЛ-6 і ІЛ-1. Дані тенденції свідчать про формування неадекватної запальної відповіді у даній категорії хворих.*

**Ключові слова:** *медіатори запалення, холодова травма, системна запальна відповідь.*

### 1DYNAMICS OF CHANGES IN PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN VICTIMS AFFECTED WITH COLD INJURY

O. I. Osadcha<sup>1</sup>, G. P. Khytryy<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – SI «Institute of Haematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup> – Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv

**Resume.** *We examined 35 patients with hypothermia and frostbite of limbs II–IV degree. Determined the dynamics of changes in pro-and anti-inflammatory cytokines in the peripheral blood of victims with cold trauma during the reactionary period of the disease. Studies have been conducted on the content of the mediators of inflammatory response: interleukins (IL) – 1, 2, 4, 6 and tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ). Patients with cold injury demonstrated the significant increase in cytokines serum level at all stages of investigation. The TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 level increased maximally. This tendency is the evidence of unequal inflammatory response in this category of patients.*

**Key words:** *inflammatory mediators, cold injury, systemic inflammatory response.*

**Вступ.** При холодовій травмі імунні реакції організму розрізняються не тільки від виду охолодження, але й залежать від того, коли відбувалося

це охолодження. Імунна та терморегуляторна системи, очевидно, знаходяться в тісному і складному взаємозв'язку. Дія холоду на терморецептори шкіри запускає сигнал, який змінює активність специфічних ділянок мозку. Далі вже сигнали самого мозку змінюють роботу ендокринних систем організму, що відповідають за імунну відповідь [6, 7].

У перебігу патологічного процесу виділяють фази компенсації і декомпенсації терморегуляції організму. У фазі компенсації зберігається нормальна температура тіла внаслідок посилення теплоутворення і зниження тепловіддачі. В міру виснаження енергетичних запасів поступово знижується температура тіла, а разом з тим згасають основні функції організму. Патологічний процес переходить у фазу декомпенсації системи терморегуляції. Зниження температури тіла нижче 25–32°C призводить до летального наслідку [6, 7].

Холодова травма також супроводжується розвитком ендогенної інтоксикації, яка пов'язана з накопиченням в організмі потерпілого токсинів мікробного і тканинного походження [3]. Масивне антигенне навантаження призводить до підвищення продукції макрофагами прозапальних медіаторів – інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-1, ІЛ-6, а також чинника некрозу пухлини- $\alpha$  (ЧНП- $\alpha$ ). Дані процеси зумовлюють розвиток синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) або SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) [4].

Як при розвитку відморожень – місцевій холодовій травмі, так і при загальній холодовій травмі – переохолодженні, клінічний перебіг холодкових уражень складається з біологічно доцільних процесів, що закономірно змінюють один одного і визначають періоди холодової хвороби [5, 6, 7]. Проте, до теперішнього часу не встановлені особливості динаміки вмісту про- і протизапальних медіаторів у крові хворих з переохолодженням і відмороженнями. Відповідь на це питання дозволить уточнити патогенез уражень організму потерпілих низькими температурами і особливості перебігу запалення при холодовій травмі.

**Мета роботи:** визначення динаміки змін про- і протизапальних цитокінів у периферичній крові потерпілих з холодовою травмою в реактивному періоді хвороби.

**Матеріали і методи.** У 35 хворих з переохолодженням і відмороженнями кінцівок II–IV ступеня, у віці від 20 до 65 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Київському центрі термічної травми та пластичної хірургії, були проведені дослідження вмісту медіаторів запальної реакції: інтерлейкінів (ІЛ) – 1, 2, 4, 6 і ЧНП- $\alpha$  [1]. З переохолодженням було досліджено 12 хворих, з відмороженнями – 23 хворих. З дослідження виключалися хворі, які мали тяжку соматичну патологію (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет), а також

хворі, в яких перебіг холодової травми ускладнювався запальними процесами іншої локалізації. Дослідження проведені на 3-4 і 9-11 добу реактивного періоду холодової хвороби.

**Результати та їх обговорення.** Дослідження цитокінового статусу показало, що на 3–4 добу після холодової травми спостерігається значне підвищення концентрації прозапальних інтерлейкінів: ІЛ-1, ІЛ-6 та ЧНП- $\alpha$  по відношенню до показників здорових осіб ( $p < 0,01$ ). Так, вміст ІЛ-1 був більшим на 86,9% або в 7,7 рази, ІЛ-6 – відповідно на 91,9% або в 12,4 рази, ЧНП- $\alpha$  – на 97,7% або в 44 рази. Вміст протизапальних цитокінів – ІЛ-2 та ІЛ-4 також був підвищеним ( $p < 0,01$ ) (табл. 1). Вміст ІЛ-2 був більшим на 76,5% або в 4,3 рази, ІЛ-4 – відповідно на 69,0% або в 3,2 рази, що є свідченням вираженої запальної реакції у хворих цієї категорії.

На 9–11 добу після травми встановлена тенденція до зниження показників прозапальних інтерлейкінів по відношенню до вихідних значень. Так, зменшення ІЛ-1 було на 3,2% ( $p > 0,05$ ), ІЛ-6 – на 83,9% або в 6,2 рази менше ( $p < 0,01$ ), ЧНП- $\alpha$  – на 67,6% або в 3,1 рази менше ( $p < 0,01$ ). Проте, зберігалось достовірне підвищення цих показників по відношенню до показників здорових осіб ( $p < 0,01$ ). Вміст ІЛ-1 був більшим на 13,5% або в 7,4 рази, ІЛ-6 – відповідно на 49,9% або в 2 рази, ЧНП- $\alpha$  – на 93% або в 14,3 рази менше. Концентрація протизапального цитокіну ІЛ-2 дещо підвищувалась (на 16,8%,  $p > 0,05$ ), а ІЛ-4 – знижувалась (на 24,6%,  $p > 0,05$ ) по відношенню до вихідних значень. Однак, ці показники значно перевищували значення у здорових осіб ( $p < 0,01$ ). Отримані дані свідчать про розбалансування і пригнічення імунної відповіді та неефективний синтез прозапального інтерлейкіну ІЛ-1, що є однією з ознак розвитку системної запальної відповіді у хворих з холодовою травмою.

Таблиця 1 – Вміст про- та протизапальних медіаторів при холодовій травмі,  $M \pm m$ ,  $n = 35$

Досліджувані показники	Одиниці виміру	Доба після травми		Показники здорових осіб ( $n=10$ )
		3–4	9–11	
ІЛ-1	Пг/мл	199,0 $\pm$ 27,0*	192,5 $\pm$ 21,1*	26,0 $\pm$ 8,1
ІЛ-2	Пг/мл	54,35 $\pm$ 10,50*	65,31 $\pm$ 8,45*	12,75 $\pm$ 1,25
ІЛ-4	Пг/мл	105,5 $\pm$ 27,3*	79,5 $\pm$ 5,0*	32,7 $\pm$ 7,5
ІЛ-6	Пг/мл	531,0 $\pm$ 112,0*	85,30 $\pm$ 13,10**	42,7 $\pm$ 8,5
ЧНП- $\alpha$	Пг/мл	1065,2 $\pm$ 146,7*	345,0 $\pm$ 15,5***	24,2 $\pm$ 6,0

**Примітки:** \* – вірогідно порівняно з показниками у здорових осіб ( $p < 0,01$ );  
\*\* – вірогідно порівняно з показниками у потерпілих на 3-4 добу ( $p < 0,01$ ).

У початковій стадії розвитку запалення одночасно виділяються як прозапальні, так і протизапальні інтерлейкіни. Ушкоджувальна дія прозапальних інтерлейкінів у значній мірі нейтралізується протизапальними, завдяки чому досягаються їх баланс і зменшення тяжкості запалення. Протизапальні цитокіни мають корисну дію, вони сприяють обмеженню запалення, зменшенню загальної реакції на запалення, загоєнню рани [2]. Відомо також, що при запаленні спочатку послідовно секретуються такі цитокіни, як ЧНП- $\alpha$ , інтерлейкін-1 і ІЛ-6 [8]. Потім ІЛ-6 починає пригнічувати секрецію ЧНП- $\alpha$  і інтерлейкіна-1 [9], активувати продукцію печінкою білків гострої фази запалення і стимулювати гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему [7], що сприяє регуляції запального процесу. У цьому сенсі, ІЛ-6 можна розглядати і як прозапальний, і як протизапальний цитокін.

В нашому дослідженні було встановлено, що у потерпілих з холодовою травмою відмічається підвищення вмісту як про-, так і протизапальних цитокінів в усі терміни дослідження, при цьому найбільш значущими показниками відрізнявся вміст ЧНП- $\alpha$ , ІЛ-6 і ІЛ-1. Наші дані узгоджуються з проведеними дослідженнями інших авторів, які вивчали подібну проблему. Так, згідно з К.Г. Шаповаловим і співавт. [5], в ранньому реактивному періоді місцевої холодової травми у хворих в крові максимально зростає вміст ЧНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-8 і ІЛ-18, а в подальші періоди – знижується. При цьому концентрація ІЛ-1 перевищувала контрольні значення в усі періоди холодової травми.

Відомо, що ІЛ-1, який виробляють моноцити і макрофаги, запускає багато реакцій, названих разом «гострою фазою реакції відповіді». Так, наприклад, ІЛ-1 активує Т- і В-лімфоцити, стимулює утворення С-реактивних білків ранньої фази запалення, продукцію прозапальних медіаторів (ІЛ-6, ІЛ-8, ЧНП) і чинника активації тромбоцитів. Він збільшує прокоагулянтну активність ендотелію і активність адгезивних молекул на поверхні клітин ендотелію, лейкоцитів і тромбоцитів, призводить до утворення мікротромбів в судинах мікроциркуляторного русла, викликає підвищення температури тіла [2].

Коли ІЛ-1 взаємодіє з термочутливими нейронами преоптичної ділянки гіпоталамуса, відбувається різке підвищення теплопродукції в м'язах (озноб), що супроводжується зниженням тепловіддачі (звуження судин шкіри, «гусяча шкіра» або «мороз по шкірі»). Температура серединних структур організму підвищується до тих пір, поки не досягне стабільної верхньої межі, і не встановиться рівновага між теплопродукцією і тепловіддачею. Температура крові, що омиває гіпоталамус, стає рівною новому встановленому рівню.

Вважається, що в гіпоталамусі ІЛ-1 стимулює синтез простагландинів типу  $E_2$ , використовуючи при цьому арахідонову кислоту, що вивільняється з мембран клітин-мішеней. Зокрема, простагландин  $E_2$  (Іг $E_2$ ) активує механізми теплопродукції і тепловіддачі шляхом посилення синтезу циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ).

Отримані результати свідчать, що у потерпілих з холодовою травмою значне підвищення ІЛ-1 в ранньому реактивному періоді, на нашу думку, пов'язане з активацією систем адаптації до переохолодження і є захисною реакцією організму. У той же час, підвищений вміст ІЛ-1 в пізніші терміни свідчить про розвиток запальної реакції. При цьому, дані процеси протікають на тлі значного підвищення цитокінів як про-, так і протизапальної дії, що свідчить про неефективну інгібіцію синтезу прозапального ІЛ-1.

На нашу думку, відсутність ефективного інгібуючого впливу ІЛ-4 на продукцію прозапальних медіаторів сприяло розвитку цитокінових взаємодій, направлених на формування запальної реакції за гіперреактивним типом. З одного боку, ІЛ-1 підтримував високу концентрацію ЧНП, який стимулював синтез ІЛ-6, що, в свою чергу, не обмежувало синтез ІЛ-1. З іншого боку, підвищення щодо контрольних величин концентрації ІЛ-4, сприяло розвитку імуносупресії у даної групи хворих.

Надлишкова продукція цитокінів і інших медіаторів запалення викликає порушення регулюючої функції імунної системи, призводить до їх неконтрольного виділення, порушення балансу між прозапальними і протизапальними цитокінами на користь прозапальних. У зв'язку з цим, медіатори запалення з чинників, що захищають організм, стають ушкоджуючими для нього.

Таким чином, розбалансованість цитокінової регуляції при холодкових ураженнях є причиною розвитку дисфункцій в системі імунної відповіді, що призводить до розвитку ССЗВ і поліорганної недостатності.

### **Висновки.**

1. У потерпілих з холодовою травмою відмічається підвищення вмісту як про-, так і протизапальних цитокінів в усі терміни дослідження, при цьому найбільш значущими показниками відрізнявся вміст ЧНП- $\alpha$ , ІЛ-6 і ІЛ-1.

2. У потерпілих з холодовою травмою має місце розбалансованість цитокінової регуляції, що призводить до розвитку ССЗВ і поліорганної недостатності.

### **Література**

1. Бацков С.С. Основы клинической иммунологии (руководство для врачей) // С.С. Бацков, И.Б. Лапаев, В.Н. Цыган. – СПб, 2003. – 121 с.

2. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противовоспалительные свойства // А.Ф. Возианов, А.К. Бутенко, К.П. Зак– К. : Наук. думка, 1998. – 317 с.

3. Котельников В.П. Отморожения / В.П. Котельников – М. : Медицина, 1988. – 256 с.
  4. Новикова Р.И. Синдром системного воспалительного ответа с позиции теории общеадаптационных реакций / Р.И. Новикова, В.И. Черный, И.В. Кузнецова [и др.] // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2000. – № 1(д). – С.73–75.
  5. Содержание цитокинов в крови больных при местной холодовой травме / К.Г. Шаповалов, Е.А. Томина, М.И. Михайличенко [и др.] // Медицинская иммунология. – 2008. – Т.10, № 1. – С. 89–92.
  6. Холодовая травма / А.В. Хапкин, Ю.В. Карасева, С.С. Киреева [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. – 2017. – № 1. – С. 153–161
  7. Чадаев А.П. Холодовая травма / А.П. Чадаев, С.В. Свиридов, А.Д. Климиашвили // Российский медицинский журнал. – 2005. – № 5. – С. 20–23.
  8. Interleukin-6 and the acute phase response / P.C. Heinrich, J.V. Castell, T. Andus // Biochem J. – 1990. – № 265. – P. 621–636.
  9. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF / R. Schindler, J. Mancilla, S. Endres [et al] // Blood. – 1990. – № 75. – P. 40–47.
- Надійшла 20.10.2017 року.*

УДК 612.118.221.2:615.385

## **ЯКІСНЕ ОБСТЕЖЕННЯ ДОНОРСЬКОЇ КРОВІ – ЗАПОРУКА БЕЗПЕЧНОСТІ ТРАНСФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ**

**Р.П. Павлюк, Г.А. Мироненко,  
У.В. Тимошенко**

*ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ*

**Резюме.** Постійне поглиблення теоретичних знань та покращення практичних навичок є нагальним для персоналу імуногематологічних лабораторій служби крові. Акцентовано увагу на актуальних практичних питаннях: ідентифікації слабких та варіантних форм антигенів А та D, принципах виявлення алоїмунних антитіл у донорів. Описано необхідність впровадження в рутинну практику лабораторій служби крові непрямой проби Кумбса та розширення палітри досліджуваних еритроцитарних антигенів у донорів.

**Ключові слова:** антигени еритроцитів, антиеритроцитарні антитіла, імунологічна безпека.