

score) / Raj R., Siironen J., Skrifvars M.B., Hernesniemi J., Kivisaari R. // Neurosurgery. – 2014. – №75(6) – P. 632–646.

5. Thelin E.P. Evaluation of novel computerized tomography scoring systems in human traumatic brain injury: An observational, multicenter study / Thelin E.P., Nelson D.W., Vehviläinen J., et al. // PLoS Med. – 2017. – №14(8) - e1002368. PMID: 28771476/

УДК 616-001.3; 616-002

**Султанова С.И., Ляпустина А.Е., Мухачева С.Ю.  
РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ В ПРОГНОЗЕ ДЛЯ  
ПАЦИЕНТОВ С ТРАВМОЙ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ**

Кафедра акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинической  
лабораторной диагностики ИНПР  
Тюменский государственный медицинский университет  
Тюмень, Российская Федерация

**Sultanova S.I., Lyapustina A.E., Mukhachev S. Yu.  
ROLE OF CHANGE OF LEVEL OF CYTOKINES IN THE FORECAST FOR  
PATIENTS WITH THE THORAX INJURY**

Department of obstetrics, gynecology and resuscitation with a course of clinical  
laboratory diagnostics of INPR  
Tyumen state medical university  
Tyumen, Russian Federation

E-mail: ssabina64@gmail.com

**Аннотация.** В статье описаны изменения уровня цитокинов при изолированной травме грудной клетки. В раннем периоде травмы регистрировался высокий уровень противовоспалительного цитокина IL-10, ассоциирующегося со смертельной триадой травмы. В динамике течения заболевания отмечалось увеличение провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-6), а соотношение IL-6/IL-10 увеличивалось пропорционально тяжести состояния с прогрессированием органной дисфункции. Выявленные фазовые колебания уровня цитокинов имели прогностическое значение для пациентов с травмой грудной клетки.

**Annotation.** In article changes of level of cytokines at the isolated thorax injury are described. In the early period of a trauma the high level of an antiinflammatory tsitokino IL-10 which is associated with a deadly triad of a trauma was registered. In dynamics of a course of a disease increase in pro-inflammatory cytokines (TNF $\alpha$ , IL-6) was noted, and the ratio of IL-6/IL-10 increased in proportion to weight of a state with progressing of organ dysfunction. The revealed phase fluctuations of level of cytokines had predictive value for patients with a thorax injury.

**Ключевые слова:** травма грудной клетки, цитокины, иммуносупрессия, органная дисфункция.

**Key words:** thorax injury, cytokines, immunosuppression, organ dysfunction.

### **Введение**

Тяжелая травма грудной клетки вызывает метаболические и иммунологические изменения в организме пострадавшего. Понимание этих изменений и их влияние на патофизиологию синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), включая компенсационный синдром противовоспалительного ответа (CARS), позволяет прогнозировать тяжелые осложнения [1]. Согласно многочисленным исследованиям в этой области, про- и противовоспалительные фазы иммунологических изменений происходят одновременно, а не последовательно, и фенотип иммуносупрессии индуцированный травмой может проявляться полностью на поздних стадиях течения травматической болезни [2]. Патофизиологический процесс эндотелиального повреждения, который приводит к прогрессирующей органной дисфункции, может быть тесно связан не только с самой травмой, но и с уровнем и сроками высвобождения этих системных воспалительных медиаторов [3]. Цитокины, продуцируемые в фазу SIRS, могут влиять на последующие иммунные ответы с преобладанием шока или иммуносупрессии с повышенной восприимчивостью к нозокомиальной инфекции [4]. Поэтому оценка изменения динамики и баланса некоторых из этих медиаторов может помочь в прогнозировании тяжести травмы и результатов лечения. Раннее выявление пациентов с риском развития осложнений представляется одной из наиболее важных проблем в лечении травмы грудной клетки. Известно, что степень изменений легочной ткани при травме является важным фактором, определяющим течение посттравматического периода. В частности, развитие ОРДС может быть вызвано не только травматическими повреждениями, но и повышением уровня цитокинов в легких с последующим подавлением иммунной системы [5]. В настоящее время продолжается изучение различных медиаторов воспаления для выявления ранних прогностических маркеров в оценке «травматического повреждения» [6]. Однако, развитие иммунного ответа, лежащее в основе патофизиологических процессов при травме грудной клетки на современном этапе изучено недостаточно.

**Цель исследования** – оценка роли изменения уровня цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10) в качестве инструмента оценки тяжести и результатов лечения при травме грудной клетки.

### **Материалы и методы исследования**

Проведен проспективное исследование 108 пациентов с закрытой травмой грудной клетки, лечившихся в ОРИТ ОКБ № 2 г. Тюмени с января 2015 по декабрь 2017 гг. Средний возраст пострадавших  $42,6 \pm 12,4$  лет, 69 мужчин (63,9%), 39 женщин (36,1%). Продолжительность пребывания в ОРИТ  $9,4 \pm 5,6$  суток, ИВЛ  $7,6 \pm 5,9$  суток. Общая летальность 19,5%. Критерии включения – травма грудной клетки, оценка тяжести травмы по шкале ISS

(Injury Severity Score) [Baker S. et al.,1974; Rowles J.M. et al.,1992] (ISS) > 15, возраст пациентов > 18 лет и < 65 лет. Критериями исключения были смерть в 1-е сутки травмы. Лечебно-диагностические мероприятия проводились согласно принятым национальным и мировым клиническим (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 927н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пострадавшим с сочетанными, множественными и изолированными травмами, сопровождающимися шоком», World Health Organization, Co-chrane Reviews, World Fédération of Societies of Anaesthesiologists, American College of Surgeons Committee on Trauma, International Association For the Surgery of Trauma and Surgical Intensive Care (IATSIC), International Society of Surgery, Société International de Chirurgie, International Trauma Life Support (ITLS)). Образцы крови брали при поступлении, на 3-и и 7-е сутки госпитализации. Уровень TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10 в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа на аппарате автоматический ИФА анализатор EVOLIS Твин Плюс при поступлении и на 1-е и 7-е сутки, следуя техническим рекомендациям. Статистический анализ проводился с помощью пакетов Excel и Statistica 10.0. Категориальные переменные были описаны как абсолютные и относительные частоты. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин, в зависимости от параметров распределения, использовался непарный t-критерий Стьюдента. Отношения между переменными оценивались по коэффициенту корреляции Спирмена. 95% ДИ был рассчитан для оценки отношения шансов. Уровень значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

В соответствии с задачами исследования, больные были рандомизированно разделены на две группы. В I группу вошли 71 пациент (65,7%) с тяжестью травмы по шкале ISS < 30 баллов ( $23,4 \pm 6,9$ ), во II группу – 37 пациентов (34,3%) с тяжестью травмы по шкале ISS > 30 баллов ( $36,9 \pm 5,7$ ). Степень выраженности органно-системной дисфункции в соответствии с критериями шкалы SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessments Score Sequential Organ Failure Assessment) [Vincent J. et al, Morreno R, et al., 1996, Morreno M, Vincent J., et al, 1999] в I группе составила  $3,36 \pm 0,89$  баллов, во II группе  $5,62 \pm 1,15$  баллов. Летальность во второй группе была выше на 26% ( $p < 0,05$ ). Анализ медиаторов выявил, что уровень провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- $\alpha$ ) нарастал у всех пациентов с травмой грудной клетки, а уровень IL-10 снижался в динамике. Соотношение IL-6/IL-10 увеличивалось пропорционально тяжести состояния, что раходилось с данными аналогичного исследования у пациентов с сочетанной травмой (Sapan H.B., et al., 2017) [7] (таблица 1).

Таблица 1.

Анализ уровня цитокинов у пациентов с травмой грудной клетки (n=108)

Цитокины	ISS<30 (n=71)		ISS>30 (n=37)	
	1 сут	7 сут	1 сут	7 сут
TNF- $\alpha$	9,2 $\pm$ 5,2	6,1 $\pm$ 3,4	8,2 $\pm$ 4,8	13,8 $\pm$ 11,3
IL-6	59,1 $\pm$ 36,2	101,5 $\pm$ 87,1*	279 $\pm$ 134,3*	804,68 $\pm$ 673,57*

IL-10	32,3±27,2*	8,5±6,9	93,1±83,6*	22,4±18,3*
IL-6/IL-10	1,82	11,94*	2,99	35,9*

\*p<0,05 – достоверность различий 1 и 2 групп

Выявлена прямая корреляционная зависимости цитокинового профиля (соотношение IL-6/IL-10) с тяжестью травмы по шкале ISS ( $r=0,742$ ,  $p=0,002$ ) и тяжестью органной дисфункции по шкале SOFA ( $r=0,772$ ,  $p=0,001$ ), что может свидетельствовать о сохраняющейся активности системного воспалительного ответа у пациентов с травмой грудной клетки к 7 суткам (рисунок 1). Оценка риска развития ОРДС у пациентов с травмой грудной клетки показала значимость изменения уровней IL-6 (OR=0,5, 95%ДИ 1,8-2,6,  $p=0,02$ ) и IL-10 (OR=0,3, 95%ДИ 1,3-1,9,  $p=0,03$ ) в развитии этого осложнения.

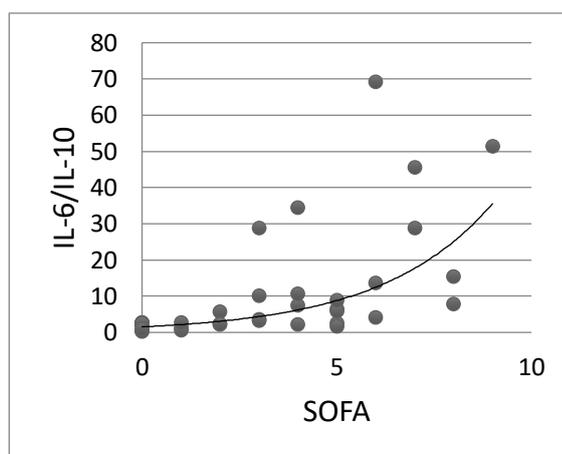


Рис 1. Корреляционная зависимость IL-6/IL-10 с тяжестью органной дисфункции по шкале SOFA у пациентов с травмой грудной клетки (n=108).

Таким образом, в нашем исследовании иммунологического профиля у пациентов с травмой грудной клетки отрицательные результаты, связанные с развитием органной дисфункции показали IL-6 и IL-10 к седьмым суткам посттравматического периода. Известно, что IL-6 проявляет не только про-, но и противовоспалительное действие и наиболее активен в первые часы и несколько суток после травмы, а IL-10 играет важную роль в противовоспалительной фазе и традиционно считается поздним медиатором, связанным с CARS [8,9].

### Выводы

Анализ цитокинового профиля у пациентов с травмой грудной клетки показал, что про- и противовоспалительные реакции возникали одновременно и на ранней стадии после травмы и в динамике посттравматического периода. Так, к 7 суткам от момента травмы, отмечалось увеличение уровня TNF- $\alpha$  в среднем в 2,3 раза и IL-6 в 2,9 раз, снижение уровня IL-10 в 3,8 раз. Соотношение IL-6/IL-10 увеличивалось пропорционально тяжести состояния ( $r=0,742$ ,  $p=0,002$ ) и тяжести органной дисфункции ( $r=0,772$ ,  $p=0,001$ ) в прямой корреляционной зависимости. В связи с этим, определение уровня цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-10 и соотношения IL-6/IL-10 может иметь прогностическую

значимость для клинической оценки в развитии осложнений при травме грудной клетки.

**Список литературы:**

1. Bone R. C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS) / Bone R. C. // *Annals of Internal Medicine*. – 1996. - №125(8) - P. 680–687.
2. Cohen M. J. Early release of high mobility group box nuclear protein 1 after severe trauma in humans: role of injury severity and tissue hypoperfusion / M.J. Cohen, K. Brohi, C.S. Calfee // *Critical Care*. - 2009. – т. 13(6, article R174).
3. DePalma R.G. Blast injuries / R.G. DePalma, D.G. Burris, H.R. Champion, M.J. Hodgson // *N Engl J Med*. – 2005. - Mar 31. - №352(13). – P. 1335-1342.
4. Giannoudis P. V. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. Can they predict outcome? / P.V. Giannoudis, F. Hildebrand, H.C. Pape // *The Journal of Bone and Joint Surgery—British Volume*. – 2004. – №86 (3). – P. 313–323.
5. Iwasaka H. Th1/Th2 balance in systemic inflammatory response syndrome (SIRS) / H. Iwasaka, T. Noguchi // *Nippon Rinsho*. - 2004. - №62(12). – P. 2237–2243.
6. Lenz A. Systemic inflammation after trauma / Lenz A., Franklin G. A., Cheadle W. G. // *Injury*. – 2007. - №38(12). - P. 1336 – 1345.
7. Sapan H.B. Interleukin-6 and interleukin-10 plasma levels and mRNA expression in polytrauma patients / H.B. Sapan, I. Paturusi, A.A. Islam // *Chin J Traumatol*. - 2017. - №20 (6). – P. 318-322.
8. White T.O. The epidemiology of posttraumatic adult respiratory distress syndrome / T.O. White, P.J. Jenkins, R.D. Smith, C.W. Cartlidge, C.M. Robinson // *J Bone Joint Surg Am*. – 2004. - 86-A (11). – P. 2366–2376.
9. Xiao W. A genomic storm in critically injured human / W. Xiao, M.N. Mindrinos, J. Seok // *Journal of Experimental Medicine*. – 2011. - №208(13) – P. 2581–2590.

УДК 616.329-007.271-053.31

**Торопов Н.В., Мухаметшин Р.Ф.**

**ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У НОВОРОЖДЕННЫХ С  
АТРЕЗИЕЙ ПИЩЕВОДА**

Кафедра детской хирургии

Уральский государственный медицинский университет

Екатеринбург, Российская Федерация

**Toropov N.V., Mukhametshin R.F.**

**RISK FACTORS OF DEATH IN NEWBORNES WITH ESOPHAGEAL  
ATRESIA**

Department of pediatric surgery