

Баланс цитокинов при тяжёлой черепно-мозговой травме

К.В. Шевченко, В.А. Четвертных, Ю.И. Кравцов

Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь

Проведено исследование в динамике содержания в крови уровня цитокинов (интерлейкины IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF α) у 40 пациентов с различным исходом острой тяжёлой черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Показано, что тяжёлая ЧМТ сопровождается дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов. В первые сутки направление патологических сдвигов у пациентов с различным исходом травмы не различается и характеризуется увеличением в крови концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10. К 3-й неделе у пациентов, выписанных на амбулаторное лечение, определяется снижение концентрации как про-, так и противовоспалительных цитокинов. В случаях смертельного исхода ЧМТ на фоне ухудшения общего состояния пострадавших выявляются снижение концентрации ИЛ-1 β и значительный рост содержания ИЛ-6 и ИЛ-10, что можно рассматривать как один из неблагоприятных прогностических признаков травмы.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, интерлейкины, иммунопатология.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) занимает ведущее место среди травматических повреждений, при которых возникает острая необходимость в госпитализации, характеризуется высокой летальностью (до 38%) и инвалидизацией пострадавших (до 50%) [3, 9, 11, 13]. Это подчёркивает важность исследований, направленных на совершенствование диагностики, углубление представлений о патогенезе и выработку эффективных подходов в прогнозировании исходов ЧМТ. Накапливаются данные, указывающие на то, что исход травмы обусловлен не только степенью первичных повреждений мозга, но и характером вторичных реакций, в частности, иммунной дисрегуляции. [1, 2, 9]. Известно, что цитокины являются одним из регуляторов функционирования иммунной системы [7, 8], однако до настоящего времени не установлена их роль в определении исхода тяжёлой ЧМТ.

Целью работы явилось исследование особенностей цитокинового профиля у больных в различные периоды переживания острой тяжёлой ЧМТ для прогнозирования ее исходов.

Характеристика больных и методов исследования

Всего обследовано 40 пациентов, средний возраст которых составлял $24 \pm 4,7$ лет, в том числе: 19 пострадавших с ЧМТ, умерших в течение 24 дней пребывания в стационаре, и 21 выживший пациент.

В соответствии с морфологическими особенностями травмы в группу с летальной ЧМТ вошли пациенты с изолированными контузионными очагами головного мозга (9 человек) и лица, у которых ушиб мозга сочетался с внутримозговыми кровоизлияниями (10). Из них у 8 пациентов выявлялись субдуральные гематомы с объёмом крови от 80 до 250 мл, у 2 – субдуральные кровоизлияния с объёмом крови около 100 мл, сочетающиеся с эпидуральными кровоизлияниями объёмом 30 и 50 мл. У 12 выживших пациентов обнаружены только контузионные очаги головного мозга, у 9 ушиб мозга сочетался с внутримозговыми кровоизлияниями. Средняя продолжительность пребывания пострадавших в стационаре составляла 41 день. Все они выписаны на амбулаторное лечение с различными неврологическими дефектами,

обусловленными посттравматическими морфологическими и функциональными изменениями: с грубыми двигательными нарушениями (12 человек), психоорганическим синдромом (10), посттравматическими эпилептическими припадками (2), ликвородинамическими нарушениями (1). У всех травмированных в той или иной степени определялся синдром вегетативной дисрегуляции.

Пострадавшим с контузионными очагами головного мозга осуществлялось консервативное лечение: инфузионная, десенсибилизирующая, дегидратационная терапия; вводились антибиотики и ноотропные препараты. Больные с интракраниальными гематомами были прооперированы в первые дни после ЧМТ.

Кровь для исследования забиралась в утренние часы: у 40 пациентов в первые сутки пребывания в стационаре, у части из них (15 человек) обследование было проведено повторно на 3-й неделе посттравматического периода. Определяли уровень цитокинов сыворотки крови (интерлейкины IL-1 β ; IL-6; IL-10; TNF α) с помощью иммуноферментных тест-систем производства фирмы «Вектор Бест» (Новосибирск) методом твёрдофазного иммуноферментного анализа. Порог чувствительности анализа составлял: для IL-1 β – 1 пг/мл, для IL-6 – 0,5 пг/мл, для IL-10 – 1 пг/мл и для TNF α – 5 пг/мл.

Для статистической обработки данных использовался программный пакет SPSS 10.0 (SPSS Inc., США). Стандартная обработка вариационного ряда включала расчёт средних арифметических величин (M) и ошибок (m). Достоверность различий средних значений оценивалась с использованием критерия Стьюдента. Значимость различий в группах сравнения оценивалась при постоянно выбранном уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В первые 6 суток пребывания в стационаре погибли 10 человек, далее – по одному больному умерли на 14-й, 15-й и 18-й день, 4 – в промежутке с 19-го по 22-й день. Длительность переживания травмы ещё у одного пострадавшего составила 22 дня, у другого – 24 дня. Все пациенты, умершие в первые дни после получения травмы, поступали в состоянии глубокой комы. По шкале комы Глазго (ШКГ)

состояние сознания у них соответствовало 3–4 баллам. При неврологическом исследовании у пациентов определились мидриаз с угнетением реакции зрачков на свет, мышечная гипотония, угнетение сухожильных рефлексов, нарушение ритма сердечной деятельности и дыхания. У половины из них выявлялись мезенцефало-бульбарные расстройства. Для данной группы больных было характерно течение заболевания с прогрессирующим ухудшением состояния.

У пациентов с временем переживания травмы более недели при поступлении степень нарушения сознания до комы наблюдалась у 4 человек, у 3 имел место сопор, у одного выявлялось лёгкое оглушение, а еще у одного пациента нарушение сознания не отмечалось. По ШКГ состояние сознания у обследованных больных колебалось от 5 до 10 баллов. Для данной группы пациентов было характерным некоторое улучшение состояния на 3–4-й день посттравматического периода, с последующим (на 8–10-е сутки) присоединением гнойно-септических, нейроциркуляторных и др. осложнений, что сопровождалось острым нарастанием неврологической симптоматики.

В первые сутки непосредственной причиной смерти явился отёк головного мозга с его дислокацией. У больных, смерть которых наступила позднее, причиной послужили посттравматический менингит (3), менингоэнцефалит (2), двусторонняя гнойная пневмония (2), вторичное нарушение мозгового кровообращения (1), острая стресс-язва желудка (1).

Содержание интерлейкинов (ИЛ) у умерших, выживших больных и в контроле, за исключением TNF α , представлены в таблице 1. Концентрация TNF α оказалась выше 5 пг/мл только у 3 пациентов со смертельной травмой при обследовании их в первые сутки пребывания в стационаре (7,13 пг/мл, 5,98 пг/мл и 5,18 пг/мл). У остальных больных она была ниже порога чувствительности теста.

таблица 1: Содержание интерлейкинов у умерших пациентов, выживших больных и в контроле

Показатели	Контроль (n=10)	Группы пострадавших			
		1-я неделя		3-я неделя	
		Умершие (n=19)	Выжившие (n=21)	Умершие (n=7)	Выжившие (n=8)
ИЛ-1 β (пг/мл)	1,14 $\pm$ 0,16	5,49 $\pm$ 3,71 *	5,00 $\pm$ 2,59 *	1,56 $\pm$ 0,64 **	3,61 $\pm$ 0,78 **
ИЛ-6 (пг/мл)	1,32 $\pm$ 0,37	92,37 $\pm$ 24,14 *	107,12 $\pm$ 30,32 *	331,74 $\pm$ 11,85 ***	28,77 $\pm$ 7,15 ***
ИЛ-10 (пг/мл)	8,60 $\pm$ 1,31	35,74 $\pm$ 7,14 *	45,95 $\pm$ 12,59 *	43,81 $\pm$ 2,28 ***	22,32 $\pm$ 1,45 ***

Данные представлены в виде (M $\pm$ m). * статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой;

*** статистически значимые различия между пациентами с различным исходом травмы.

Содержание ИЛ-1 β , являющегося провоспалительным цитокином, у больных в первую неделю посттравматического периода в 5 раз превышало показатели контрольной группы, вне зависимости от исхода заболевания. К 3-й неделе произошло заметное снижение содержания ИЛ-1 β , что было наиболее выражено у пациентов со смертельной

травмой, у которых уровень ИЛ-1 β был статистически значимо ниже, чем у пациентов с благоприятным исходом травмы.

Известно, что ИЛ-1 стимулирует выработку Т-лимфоцитов. Имеются также данные, свидетельствующие о том, что в присутствии ИЛ-1 наблюдается увеличение числа В-клеток с повышенным образованием иммуноглобулинов [4–8]. Таким образом, первоначальное увеличение, а затем снижение концентрации ИЛ-1 на фоне утяжеления общего состояния больных может указывать на срыв компенсаторных иммунных механизмов, называемый рядом авторов анергией истощения [4]. Происходит это к 3-й неделе посттравматического периода у пациентов со смертельной ЧМТ.

Содержание в крови ИЛ-6 в первую неделю, вне зависимости от исхода заболевания, статистически значимо превышало таковую в контрольной группе. К 3-й неделе пребывания в стационаре эти показатели значительно выросли в группе пациентов с неблагоприятным исходом, но имели тенденцию к снижению у выживших. Полученные данные согласуются с теорией системного воспалительного ответа – SIRS [12], согласно которой последовательно секретируются TNF α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. Затем ИЛ-6 начинает подавлять секрецию TNF α и ИЛ-1 β . В этом смысле ИЛ-6 можно рассматривать одновременно как про- и противовоспалительный цитокин [12]. Учитывая, что ИЛ-6 также действует как мощный активатор гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а глюкокортикоиды регулируют его секрецию по принципу отрицательной обратной связи [12], можно заключить, что у пациентов со смертельной травмой имелись косвенные признаки перенапряжения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Содержание ИЛ-10 в периферической крови в первую неделю посттравматического периода значительно ($p<0,05$) превышало показатели контрольной группы вне зависимости от исхода заболевания. К 3-й неделе концентрация его у пациентов со смертельной травмой выросла, но снижалась у пациентов, выписанных на амбулаторное лечение. Известно, что ИЛ-10 является противовоспалительным цитокином и рассматривается как маркер Th-1 и Th-2 лимфоцитов [5, 7, 8]. Подавляя выработку многочисленных провоспалительных цитокинов, ИЛ-10 служит мощным регулятором иммунного ответа [5, 7, 8]. Значительное его повышение в периферической крови указывает на выраженные воспалительные изменения головного мозга, сочетающиеся с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера, что характерно для тяжёлых форм ЧМТ. Известно, что резкое увеличение содержания ИЛ-10 является чрезвычайно неблагоприятным прогностическим признаком заболевания [10], в частности, ЧМТ.

Таким образом, тяжёлая ЧМТ сопровождается дисбалансом в содержании про- и противовоспалительных цитокинов. В первые сутки направление патологических сдвигов у пациентов с различным исходом травмы не отличается, характеризуясь увеличением в крови концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10. К 3-й неделе у пациентов, выписанных на амбулаторное лечение, определяется снижение концентрации как про-, так и противовоспалительных цитокинов. В случае смертельного исхода ЧМТ на фоне ухудшения общего состояния пострадавших выявляются снижение концентрации ИЛ-1 β и значительный

рост содержания ИЛ-6 и ИЛ-10, что можно рассматривать как один из неблагоприятных прогностических признаков травмы. Дисбаланс в содержании цитокинов

прямо указывает на перенапряжение и срыв механизмов регуляции организма со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Список литературы

1. Горбунов В.И., Ганнушкин И.В. Иммунологические изменения при черепно-мозговой травме. В кн.: Клиническое руководство по черепно-мозговой травме (ред. А.Н. Коновалов, Л.Б. Лихтерман, А.А. Потапов), Том I. М.: Антидор, 2001: 342–359.
2. Горбунов В.И., Лихтерман Л.Б., Ганнушкин И.В. Иммунный компонент патогенеза прогрессирующего течения закрытой черепно-мозговой травмы. Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1991; 6: 65–70.
3. Каримов Р.Х., Валеев Е.В. Клинико-статистическая характеристика хирургического лечения больных с острой черепно-мозговой травмой. В сб.: Материалы науч.-практ. конф. «НИЦТ ВТО». Казань, 2001: 4.
4. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). М.: Мед. книга, 2003.
5. Наглядная иммунология (ред. Г.-Р. Бурместр, А. Пецутто, пер. с англ.). М.: БИНОМ. Лаборатория Знаний, 2007.
6. Роит А. Основы иммунологии (пер. с англ.). М.: Мир, 1991.
7. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаление 2002; 1: 9–17.
8. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление 2004; 3: 16–22.
9. Фраерман А.П., Кравец Л.Я., Шелудков А.О. и др. Сдавление головного мозга при изолированной и сочетанной черепно-мозговой травме. Нижний Новгород: Типография «Поволжье», 2008.
10. Черешнев В.А. Иммунофизиология. Екатеринбург: УрОРАН, 2002.
11. Dodwell D. The heterogeneity of social outcome following head injury. J. Neurol. 1986; 12: 315–324.
12. Drenth J.P., Van Uum S.H., Van Dueren M. Endurance run increases circulation IL-6 and IL-1 but downregulates ex vivo TNF α and IL-1 beta production. J. Appl. Physiol. 1995; 79: 1497–1503.
13. Herve D.B., Gailiard N., Vialard M. et al. Adolescence et traumatologie: Etude d'épidémiologie a partir 665 cas. Ann. Pediatr. 1986; 33: 573–577.

Balance of cytokines in patients with severe head injury

K.V. Shevchenko, V.A. Chetvertnykh, Yu.I. Kravtsov

E.A. Vagner Perm State Medical Academy, Perm

Key words: head injury, interleukins, immunopathology.

Dynamic study of the blood levels of cytokines (interleukins IL-1 β , IL-6, IL-10 and TNF α) was carried out in 40 patients with different outcomes of acute severe head injury. It was shown that severe head trauma resulted in the disbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines. During the first 24 hours, the direction of pathologic shifts did not differ between different patient groups and was characterized by the increase in IL-1 β , IL-6 and IL-10 concentrations. By week 3, the decrease in concentrations

of both pro- and anti-inflammatory cytokines was found in patients who had been discharged from the hospital for ambulant therapy. In cases of fatal outcome, deterioration of general condition of patients was combined with the decrease in IL-1 β concentration and the considerable increase in IL-6 and IL-10 concentrations, which may be regarded as one of unfavorable prognostic signs of head injury.