

Спонтанная и индуцированная продукция противовоспалительных медиаторов и их уровень в плазме у пострадавших с тяжелой политравмой.

И.Р.Малыш, Л.В.Згржебловская.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика (ректор – академик Вороненко Ю.В.), Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи (главный врач-к.мед.н. Ткаченко А.А.)

Статья посвящена изучению показателей спонтанной и индуцированной продукции противовоспалительных цитокинов, их уровню в плазме у тяжелотравмированных. Выявлено, что цитокиновый профиль у пострадавших с тяжелой политравмой характеризуется достоверным возрастанием в плазме противовоспалительных медиаторов, а также уровней их спонтанной и индуцированной продукции уже к 4-7 суткам посттравматического периода, что по нашему мнению, свидетельствует о значимой активации противовоспалительного компонента иммунного ответа.

Течение травматической болезни при тяжести травмы по шкале ISS более 35 баллов, неосложненной развитием СПОН, характеризуется высоким уровнем в плазме противовоспалительных цитокинов с их последующим снижением в течение посттравматического периода, сохранением высокой спонтанной секреции Ил-10 наряду со снижением секреции растворимых рецепторов к Ил-1, стабильно высокими уровнями индуцированной продукции противовоспалительных медиаторов в течение всего посттравматического периода. Развитие СПОН у пострадавших характеризуется прогрессирующим ростом в плазме противовоспалительных медиаторов, неуклонным возрастанием уровня спонтанной секреции Ил-4 и растворимых рецепторов к Ил-1 и Ил-6, возрастанием индуцированной продукции Ил-4, Ил-10, растворимых рецепторов к Ил-6.

Ключевые слова: политравма, противовоспалительные цитокины, спонтанная продукция, индуцированная продукция

Введение.

Политравма с характерными особенностями ее патогенеза стала особенно важной актуальной проблемой современной интенсивной терапии. Множественные и обширные повреждения опорно-двигательного аппарата, мягких тканей, внутренних органов, сочетающиеся с нарушением витальных функций, трудности диагностики, сложности при разработке лечебной тактики обусловили необходимость использования более совершенных методов обследования и лечения этого тяжелого и сложного контингента пациентов [1]. Основным критерием незавершенности решения данной проблемы являются неудовлетворительные результаты лечения пострадавших с тяжелой политравмой: высокая летальность и значительная частота развития осложнений в посттравматическом периоде [1].

На наш взгляд, одной из важных и пока не решенных проблем интенсивной терапии тяжелотравмированных является развитие в посттравматическом периоде синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Данный синдром характеризуется развитием у тяжелотравмированных иммуносупрессии и нозокомиальных инфекций [2]. Основными иммунологическими маркерами синдрома поздней полиорганной недостаточности являются: увеличение к 6-м суткам посттравматического периода в плазме уровней Ил-10, простагландина E2, снижение общего числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов, натуральных киллеров, угнетение гранулоцитопоеза, снижение числа нейтрофилов, супрессия их функции, угнетение пролиферативного ответа Т- и В-лимфоцитов, снижение экспрессии молекул ГКГ II типа и рецепторов к Ил-2, супрессия синтеза иммуноглобулинов М и G [2]. Причиной развития иммуносупрессии в позднем посттравматическом периоде большинство авторов считают развивающийся в ответ на тяжелый травматический шок всеобъемлющий, избыточный,

недискриминантный синдром системного воспалительного ответа, характеризующийся массивной продукцией как про так и противовоспалительных цитокинов [3]. В современной литературе большинство иммунологических исследований посвящено изучению плазматических уровней провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, Ил-1, Ил-6) при тяжелой травме. Несомненно, данные провоспалительные медиаторы играют ключевую роль в инициации как раннего гипервоспаления, так и поздней иммуносупрессии. Однако на наш взгляд, не менее важную роль в реализации иммуносупрессии играют и противовоспалительные медиаторы (Ил-10, Ил-4, растворимые рецепторы к провоспалительным цитокинам) [4].

Ил-10 является цитокином, продуцируемым Т-хелперами II типа, однако, как показали иммунологические исследования, данный медиатор синтезируется также моноцитами, макрофагами, В-клетками, тучными клетками, эозинофилами, гепатоцитами, астроцитами, клетками гипофиза и гипоталамуса, цитотрофобластами. [5]. К факторам, ответственным за гиперэкспрессию и активацию синтеза Ил-10 относят: увеличение продукции ФНО-альфа, Ил-6, Ил-12, интерферонов I типа, глюкокортикоидов, простагландина E2, реактивных кислородных радикалов [6].

Ил-10 ингибирует синтез широкого спектра провоспалительных цитокинов в клетках моноцитарно-макрофагального звена. Так, Ил-10 препятствует продукции Ил-1, Ил-6, Ил-8, интерферона-гамма, гранулоцит-колониестимулирующего фактора, хемокинов [7]. Большую роль играет Ил-10 как иммуносупрессант антигенспецифического Т-клеточного ответа. Именно Ил-10 ингибирует процесс антигенной презентации в моноцитах и макрофагах путем угнетения экспрессии молекул ГКГ II типа и ко-стимуляторных молекул (B7 и ICAM-1) [7,8]. Наряду с этим, Ил-10 обладает свойствами, супрессирующими Т-клеточное звено, поскольку угнетает синтез в Т-лимфоцитах Ил-2, Ил-5, Ил-6 [8], [9]. Ил-10 в значительной степени индуцирует пролиферацию и дифференциацию В-лимфоцитов, стимулирует

синтез IgG, IgM, IgA, а также увеличивает экспрессию Fc-гамма рецептора на моноцитах[10].

Растворимый рецептор к Ил-1 II типа (II-1RII), является ингибитором и инактиватором Ил-1[11]. Экспрессируется данный рецептор преимущественно на моноцитах, В-клетках, нейтрофилоцитах. Стимуляторами выделения II-1RII являются цитокины, хемокины, свободные кислородные радикалы, глюкокортикоиды [11]. Выделение II-1RII является отражением комплексного репрограммирования клеток миеломоноцитарного звена в ответ на вышеперечисленные стимулы[12]. Как показали иммунологические исследования, глюкокортикоиды и цитокины Th-2 звена (Ил-4 и Ил-13) увеличивают экспрессию и выделение II-1RII, таким путем ограничивая провоспалительные эффекты Ил-1[13].

Как свидетельствуют данные экспериментальных и клинических исследований последних лет, иммунологические эффекты Ил-6 рецепторного комплекса еще не до конца установлены. Путем высокоточных исследований выявлено, что Ил-6 рецепторный комплекс состоит из двух совершенно различных молекул: лиганд-связывающей субъединицы(II-6R) и протеиновой субъединицы- белка gp 130 [14]. Лиганд-связывающая субъединица II-6R может отделяться от поверхности клетки путем протеолитического расщепления рецептора. Растворимые лиганд-связывающие субъединицы II-6R, вероятно, являются конкурентами мембранных рецепторов за связывание с циркулирующим Ил-6, таким образом, ограничивая его эффекты на клетках мишенях [14]. С другой стороны, растворимые лиганд-связывающие субъединицы II-6R могут усиливать функцию Ил-6 путем его транспорта, защиты от протеолиза, создания так называемых “резервуаров” активного или потенциально активного Ил-6 [15]. Более того, учитывая тот факт, что большинство клеток организма презентрует белок gp 130, связывание Ил-6 с растворимыми лиганд-связывающими субъединицами II-6R, а затем и с белком gp 130 на поверхности клеток, приводит к реализации эффектов Ил-6 даже в клетках, традиционно не участвующих в иммунологическом ответе [16].

Таким образом, изучение динамики уровней противовоспалительных медиаторов в посттравматическом периоде, факторов, инициирующих и лимитирующих их продукцию, возможно, в дальнейшем, станет ключом к разрешению такой сложной проблемы посттравматического периода как иммуносупрессия [17,18]. Именно поэтому, в нашем исследовании мы посчитали целесообразным изучить уровень в плазме противовоспалительных медиаторов, величину их спонтанной и индуцированной продукции иммунными клетками у пострадавших с тяжелой политравмой в течение 10 суток посттравматического периода.

Материалы и методы.

Обследовано 100 пострадавших в возрасте от 15 до 59 лет с сочетанными и множественными травмами. Тяжесть состояния этих пострадавших была оценена по шкале APACHE-2 и составила $29 \pm 3,5$ баллов при поступлении, тяжесть травмы по шкале ISS составляла $34 \pm 3,1$ балл.

Интенсивная терапия в период травматической болезни проводилась по единой стандартизированной методике. Анальгезия обеспечивалась путем болюсного введения омнопона 0,25 мг/кг 4 раза в сутки, седация и адаптация с аппаратом ИВЛ-путем болюсного введения тиопентала-3мг/кг 6 раз в сутки и ардуана –0,06 мг/кг 6 раз в сутки. С целью более детального изучения цитокинового профиля данная группа была разделена на две подгруппы. В первую подгруппу (30 человек) вошли пострадавшие, у которых в посттравматическом периоде не развивался СПОН (по критериям MOF Denever Score). Во вторую подгруппу вошли 70 травмированных, течение посттравматического периода, у которых осложнилось развитием СПОН.

Для изучения спонтанной и индуцированной секреции цитокинов иммунными клетками мы исследовали мононуклеарные клетки периферической крови. Для определения уровня цитокинов использовались коммерческие наборы Diaclone. Супернатанты полученные вышеуказанной методикой, использовались для тестирования в соответствии с рекомендациями

изготовителя при помощи иммуноферментного метода на приборе StatFax 303 Plus.

Результаты обработаны с помощью компьютерной программы Excel. Достоверность различий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение.

Как следует из таблицы 1, уровень противовоспалительных цитокинов в плазме у пострадавших с тяжелой политравмой (всей группы) был значительно повышен уже в первые сутки после травмы с последующим их ростом в течение 10 суток посттравматического периода.

Таблица 1.

Уровень противовоспалительных медиаторов в плазме у пострадавших с тяжелой политравмой

Цитокин		Сутки		
		1-3	4-7	8-10
Ил-10, пкг/мл	Вся группа	92,25±1,67	99,17±1,50; p1=0,016	104,50±2,49; p1=0,085
	Без СПОН 1подгруппа	111,62±1,04	91,01±2,76; p1<0,0001	80,77±2,76; p1=0,005;
	СПОН 2подгруппа	83,96±1,49; p2<0,0001	102,67±1,63; p1<0,0001; p2=0,007	115,24±2,49; p1<0,0001; p2<0,0001
Ил-4, пкг/мл	Вся группа	96,02±2,02	92,21±1,79;p1=0,211	106,25±2,94; p1<0,0001
	Без СПОН 1подгруппа	112,09±2,88	86,4±2,15; p1<0,0001	72,78±2,88; p1<0,0001;
	СПОН 2подгруппа	89,10±2,13; p2<0,0001	94,70±2,33; p1=0,11; p2=0,016	120,60±2,50; p1<0,0001; p2<0,0001
IL-1R1, пкг/мл	Вся группа	15,81±0,54	18,73±1,14;p1=0,016	23,04±0,95; p1=0,001
	Без СПОН 1подгруппа	18,66±1,45	13,25±0,64; p1=0,001	12,21±0,52; p1=0,21;

	СПОН 2подгруппа	14,58±0,38; p2=0,009	21,07±1,52; p2<0,0001	p1<0,0001;	27,68±0,87; p2<0,0001	p1=0,007;
IL-6R, пкг/мл	Вся группа	392,98±9,4	469,82±36,3;	p1=0,04	478,63±4,75;	p1=0,81
	Без СПОН 1подгруппа	502,33±9,89	466,9±11,36;	p1=0,016	424,82±5,60;	p1=0,001;
	СПОН 2подгруппа	346,12±7,7; p2<0,0001	471,03±51,85; p2=0,092	p1=0,02;	501,72±3,86; p2<0,0001	p1=0,56;

p1-достоверность различий в сравнении с предыдущим этапом исследования
p2-достоверность различий в сравнении с показателями у пострадавших первой подгруппы.

На 4-7 сутки посттравматического периода у пострадавших также выявлено повышение уровня Ил-10, при этом содержание Ил-4 достоверно не изменилось. Уровни растворимых рецепторов к Ил-1 и Ил-6 превосходили данные первого этапа на 18,46% и 19,64% соответственно, что может свидетельствовать о значительной активации противовоспалительного компонента иммунного ответа. К 8-10 суткам посттравматического периода, отмечалась тенденция к повышению уровня Ил-10, достоверное увеличение уровня Ил-4, возрастание содержания в плазме уровней растворимых рецепторов к Ил-1 и Ил-6, что может свидетельствовать о превалировании на данном этапе противовоспалительного компонента иммунного ответа. При анализе уровня противовоспалительных цитокинов у пострадавших с развитием СПОН и без его развития выявлено, что у пострадавших без СПОН в 1-3 сутки посттравматического периода уровень противовоспалительных цитокинов и растворимых рецепторов был выше, чем в у травмированных с развитием СПОН. Эти данные свидетельствуют о сохранении у пострадавших без развития СПОН механизмов ограничения воспалительной реакции путем продукции противовоспалительных цитокинов и растворимых рецепторов к провоспалительным. К 4-7 суткам посттравматического периода у пострадавших, у которых СПОН не развивался, выявлено достоверное снижение в плазме уровня противовоспалительных цитокинов, а также растворимых рецепторов. Вместе с тем, у пострадавших, у которых развивался

СПОН, отмечалось в большинстве случаев возрастание уровня противовоспалительных цитокинов, что свидетельствовало о персистенции у них синдрома системного воспалительного ответа. К 8-10 суткам посттравматического периода у пострадавших первой и второй подгрупп были выявлены четкие различия: так, у пострадавших первой подгруппы уровень Ил-10 и Ил-4 в плазме были в 1,42-1,65 раз ниже, чем во второй подгруппе, а уровень растворимых рецепторов к Ил-1 и Ил-6 соответственно в 2,26-1,18 раз ниже. Все это свидетельствует о регрессировании воспалительного ответа у пострадавших первой подгруппы и о его персистенции у травмированных второй подгруппы.

В нашем исследовании мы изучили уровень спонтанной продукции моноцитами и лимфоцитами противовоспалительных цитокинов, растворимых рецепторов у пострадавших с тяжелой политравмой в течение 10 суток посттравматического периода. Эти данные представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Уровень спонтанной продукции иммунными клетками противовоспалительных цитокинов и растворимых рецепторов у пострадавших с тяжелой политравмой

Цитокин		Сутки		
		1-3	4-7	8-10
Ил-10, пкг/мл	Вся группа	61,0 \pm 2,82	66,01 \pm 6,99; p1=0,50	55,77 \pm 3,35; p1=0,156
	Без СПОН 1подгруппа	84,73 \pm 5,85	90,79 \pm 6,17; p1=0,465	81,90 \pm 8,58; p1=0,412;
	СПОН 2подгруппа	50,84 \pm 2,37; p2<0,0001	55,39 \pm 9,37; p2=0,0019	44,57 \pm 1,93; p1=0,258; p2<0,0001
Ил-4, пкг/мл	Вся группа	55,76 \pm 1,80;	63,25 \pm 1,93; p1=0,003	90,73 \pm 7,3; p1=0,0005
	Без СПОН 1подгруппа	64,03 \pm 3,60	79,92 \pm 4,02; p1=0,005	110,18 \pm 4,88; p1<0,0001;

	СПОН 2подгруппа	55,07±1,99; p2=0,024	56,11±1,51; p2<0,0001	p1=0,682;	82,39±10,07; p2=0,012	p1=0,012;
Ил-1R, пкг/мл	Вся группа	15,32±0,48	16,24±0,45;	p1=0,153	19,94±0,53;	p1<0,0001
	Без СПОН 1подгруппа	20,82±0,93	20,99±0,94;	p1=0,90	13,63±0,46;	p1<0,0001;
	СПОН 2подгруппа	12,99±0,24; p2<0,0001	14,20±0,26; p2<0,0001	p1=0,0003;	22,64±0,44; p2<0,0001	p1<0,0001;
Ил-6R, пкг/мл	Вся группа	149,56±3,22	174,71±3,64;	p1<0,0001	226,33±6,52;	p1<0,0001
	Без СПОН 1подгруппа	20,82±0,93	20,99±0,94;	p1=0,90	13,63±0,46;	p1<0,0001;
	СПОН 2подгруппа	12,99±0,24; p2<0,0001	14,20±0,26; p2<0,0001	p1=0,0003;	22,64±0,44; p2<0,0001	p1<0,0001;

p1-достоверность различий в сравнении с предыдущим этапом исследования
p2-достоверность различий в сравнении с показателями у пострадавших первой подгруппы.

Как следует из таблицы 2, в 1-3 сутки у пострадавших с тяжелой политравмой уровень спонтанной продукции противовоспалительных цитокинов (Ил-10, Ил-4), растворимых рецепторов к Ил-1 и Ил-6 был повышен умеренно. К 4-7 суткам посттравматического периода у пострадавших было выявлено возрастание продукции противовоспалительных факторов: Ил-4 и растворимых рецепторов к Ил-6, а к 7-10 суткам посттравматического периода у тяжелотравмированных отмечался достоверный рост спонтанной продукции Ил-4 и растворимых рецепторов к Ил-1 и Ил-6.

Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 2, уже в 1-3 сутки посттравматического периода были выявлены статистически достоверные различия в спонтанной секреции цитокинов иммунными клетками у пострадавших первой и второй подгрупп. Так, у пострадавших первой подгруппы спонтанная продукция Ил-10, Ил-4, растворимых рецепторов к Ил-1 и Ил-6 были значительно выше, чем во второй подгруппе. К 4-7 суткам посттравматического периода у травмированных первой подгруппы выявлено

достоверное возрастание секреции Ил-4 на фоне сохраняющейся высокой продукции Ил-10 и растворимых рецепторов к Ил-1 и Ил-6. В тоже время, у пострадавших, у которых развивался СПОН, на втором этапе исследования выявлено значительное возрастание спонтанной секреции иммуноцитами растворимых рецепторов к Ил-1 и Ил-6. Следует также отметить, что на втором этапе исследования уровень спонтанной продукции Ил-4, Ил-10 у пострадавших второй подгруппы был значительно ниже, чем в первой. К 8-10 суткам посттравматического периода были выявлены четкие различия в спонтанной секреции цитокинов иммуноцитами у пострадавших с развитием СПОН и без его развития. Так, у пострадавших первой подгруппы сохранялась высокая спонтанная секреция Ил-10, наряду с возрастанием уровня спонтанной секреции Ил-4 и снижение спонтанной секреции растворимых рецепторов к Ил-1. У пострадавших второй подгруппы к 8-10 суткам посттравматического периода выявлено достоверное снижение спонтанной секреции Ил-10, наряду с возрастанием секреции противовоспалительных факторов: Ил-4 и растворимых рецепторов к Ил-1 и Ил-6.

В нашем исследовании мы также изучили уровень индуцированной продукции моноцитами и лимфоцитами противовоспалительных цитокинов, растворимых рецепторов у пострадавших с тяжелой политравмой в течение 10 суток посттравматического периода. Эти данные представлены в таблице 3.

Как показали проведенные нами иммунологические исследования, уровень индуцированной продукции противовоспалительных цитокинов у пострадавших с тяжелой политравмой был высок уже в 1-3 сутки посттравматического периода. К 4-7 суткам посттравматического периода у тяжелотравмированных сохранялись стабильно высокие уровни индуцированной продукции Ил-4, наряду с достоверным снижением уровня индуцированной продукции Ил-10. Вместе с тем, выявлено достоверное увеличение уровня индуцированной продукции растворимых рецепторов к Ил-6.

Таблица 3.

**Уровень индуцированной продукции иммуноцитами противовоспалительных
цитокинов и растворимых рецепторов у пострадавших с тяжелой
политравмой**

Цитокин		Сутки		
		1-3	4-7	8-10
Ил-10, пкг/мл	Вся группа	83,98 \pm 2,82	65,66 \pm 3,48 p1<0,0001	92,58 \pm 3,14 p1<0,0001
	Без СПОН 1подгруппа	98,08 \pm 3,52	106,28 \pm 3,99; p1=0,465	97,55 \pm 7,76; p1=0,303;
	СПОН 2подгруппа	77,39 \pm 3,51; p2<0,0001	48,26 \pm 2,71; p1<0,0001; p2<0,0001	90,45 \pm 3,03; p1<0,0001; p2<0,0001
Ил-4, пкг/мл	Вся группа	74,55 \pm 2,21	69,75 \pm 2,65 p1=0,18	110,65 \pm 2,60 p1<0,0001
	Без СПОН 1подгруппа	83,87 \pm 3,87	103,79 \pm 2,89; p1<0,0001	125,53 \pm 3,15; p1<0,0001;
	СПОН 2подгруппа	70,56 \pm 2,56; p2=0,005	55,16 \pm 1,62; p1<0,0001; p2<0,0001	104,28 \pm 3,18; p1<0,0001; p2<0,0001
IL-1RII, пкг/мл	Вся группа	27,10 \pm 1,06	24,47 \pm 1,09 p1=0,072	27,46 \pm 1,31 p1=0,078
	Без СПОН 1подгруппа	24,81 \pm 0,43	23,15 \pm 0,55; p1=0,016	23,42 \pm 0,58; p1=0,73;
	СПОН 2подгруппа	28,08 \pm 1,49; p2=0,038	25,04 \pm 1,54; p1=0,162; p2=0,246	29,19 \pm 1,82; p1=0,09; p2=0,0019
IL-6R, пкг/мл	Вся группа	197,75 \pm 4,50	230,74 \pm 6,64 p1<0,0001	293,04 \pm 6,37 p1<0,0001
	Без СПОН 1подгруппа	219,20 \pm 8,16	241,59 \pm 10,75; p1=0,10	223,63 \pm 9,09; p1=0,201;
	СПОН 2подгруппа	188,56 \pm 4,91; p2=0,0014	226,09 \pm 8,26; p1<0,0001; p2=0,267	322,79 \pm 5,06; p1<0,0001; p2<0,0001

p1-достоверность различий в сравнении с предыдущим этапом исследования

p2-достоверность различий в сравнении с показателями у пострадавших первой подгруппы.

К 8-10 суткам посттравматического периода у пострадавших с тяжелой политравмой выявлено достоверное увеличение индуцированной продукции противовоспалительных факторов: Ил-10 и Ил-4 и растворимых рецепторов к Ил-1 и Ил-6.

Чтобы разобраться более детально в изменении индуцированной продукции противовоспалительных цитокинов в течение посттравматического периода, мы посчитали целесообразным исследовать данный показатель у пострадавших с развитием СПОН (вторая подгруппа) и без его развития (первая подгруппа).

Как следует из таблицы 3, в 1-3 сутки посттравматического периода уровень индуцированной продукции Ил-10, Ил-4, растворимых рецепторов к Ил-6 у пострадавших второй подгруппы был значительно ниже, чем в первой, а уровень индуцированной продукции растворимых рецепторов к Ил-1 был достоверно выше.

К 4-7 суткам посттравматического периода у пострадавших с развитием СПОН, отмечалось снижение индуцированной продукции Ил-10, Ил-4, наряду с возрастанием индуцированной продукции растворимых рецепторов к Ил-6. У пострадавших, у которых в посттравматическом периоде СПОН не развивался, уровень индуцированной продукции Ил-10, растворимых рецепторов к Ил-6 оставался на втором этапе исследования стабильно высоким. У пострадавших первой подгруппы выявлено также на данном этапе исследования достоверное снижение индуцированной продукции растворимых рецепторов к Ил-1, наряду с возрастанием индуцированной продукции Ил-4 в сравнении с предыдущим этапом. Следует также отметить, что на 4-7 сутки посттравматического периода, уровень индуцированной продукции Ил-10, Ил-4 у пострадавших первой подгруппы был значительно выше, чем во второй.

К 8-10 суткам посттравматического периода у пострадавших второй подгруппы отмечалось достоверное возрастание индуцированной продукции

Ил-4, Ил-10, растворимых рецепторов к Ил-6. У пострадавших, у которых СПОН не развивался, на 8-10 сутки сохранялась стабильно высокая индуцированная продукция Ил-10, растворимых рецепторов к Ил-1 и Ил-6, наряду с этим, выявлено и достоверное возрастание индуцированной продукции Ил-4.

Таким образом, цитокиновый профиль плазмы у пострадавших с тяжелой политравмой характеризуется достоверным возрастанием в плазме противовоспалительных медиаторов, а также уровней их спонтанной и индуцированной продукции уже к 4-7 суткам посттравматического периода, что по нашему мнению, свидетельствует о значимой активации противовоспалительного компонента иммунного ответа. Течение травматической болезни при тяжести травмы по шкале ISS более 35 баллов, неосложненной развитием СПОН, характеризуется высоким уровнем в плазме противовоспалительных цитокинов с их последующим снижением в течение посттравматического периода, в то время как при развитии СПОН отмечается с прогрессирующим ростом в плазме противовоспалительных медиаторов. Более того, при развитии СПОН у пострадавших отмечается неуклонное возрастание уровня спонтанной секреции Ил-4 и растворимых рецепторов к Ил-1 и Ил-6, у пострадавших, у которых СПОН не развивался, отмечалось сохранение в течение 10 суток посттравматического периода высокой спонтанной секреции Ил-10 наряду со снижением секреции растворимых рецепторов к Ил-1. У пострадавших развитие СПОН характеризуется также возрастанием индуцированной продукции Ил-4, Ил-10, растворимых рецепторов к Ил-6, в то время как у травмированных, у которых СПОН не развивался отмечались стабильно высокие уровни противовоспалительных медиаторов в течение всего посттравматического периода.

Выводы.

1. Цитокиновый профиль у пострадавших с тяжелой политравмой характеризуется достоверным возрастанием в плазме

антивоспалительных медиаторов, а также уровней их спонтанной и индуцированной продукции уже к 4-7 суткам посттравматического периода, что по нашему мнению, свидетельствует о значимой активации антивоспалительного компонента иммунного ответа.

2. Течение травматической болезни при тяжести травмы по шкале ISS более 35 баллов, неосложненной развитием СПОН, характеризуется высоким уровнем в плазме антивоспалительных цитокинов с их последующим снижением в течение посттравматического периода, сохранением высокой спонтанной секреции Ил-10 наряду со снижением секреции растворимых рецепторов к Ил-1, стабильно высокими уровнями индуцированной продукции антивоспалительных медиаторов в течение всего посттравматического периода.
3. Развитие СПОН у пострадавших характеризуется прогрессирующим ростом в плазме антивоспалительных медиаторов, неуклонным возрастанием уровня спонтанной секреции Ил-4 и растворимых рецепторов к Ил-1 и Ил-6, возрастанием индуцированной продукции Ил-4, Ил-10, растворимых рецепторов к Ил-6.

Список использованной литературы

1. Bone R.C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome) // JAMA.-1992.-Vol. 268, №2.- P.3452-3455.
2. Darville T., Giroir B., Jacobs R. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Immunology and potential immunotherapy.// Infection.-2003.-Vol. 21, №1.- P.279-290.
3. Tilg H., Dinarello C.A., Mier J.W. IL-6 and APPs: Anti-inflammatory and immunosuppressive mediators.// Immunol. Today.- 1997.-Vol.18, №4.-P.428-432.
4. Friedman G., Jankowski S., Marchant A. Blood interleukin 10 levels parallel the severity of septic shock.// J. Crit. Care.- 1997.- Vol. 12, №1.-P.183-187.
5. Kasai T., Inada K., Takawura T. Anti-inflammatory cytokine levels in patients with septic shock. // Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.- 1997.-Vol. 98, №7.- P.34-42.
6. Neidhardt R., Keel M., Steckholzer U. Relationship of interleukin-10 plasma levels

to severity of injury and clinical outcome in injured patients.- J. Trauma.- 1997.- Vol. 42, №5.- P. 863-870.

7. Keel M., Ungethum U., Steckholzer U. Interleukin-10 counterregulates proinflammatory cytokine-induced inhibition of neutrophil apoptosis during severe sepsis.//Blood.- 1997.- Vol. 90, №4.-P. 3356-3363.

8. Secor H.V. The inflammatory/immune response in critical illness.// Crit. Care Nurse Clin. North. Am. 1994.-Vol. 6, №1.-P.309-319.

9. Bolton C.F. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: Neuromuscular manifestations.// Crit Care Med.- 1996.-Vol. 24, №5.-P.1408-1416. 30.

10. Carrico C.J., Meakins J.L., Marshall J.C. Multiple-organ-failure syndrome.// Arch. Surg.-1996.- Vol.121, №2.-P.196-208.

11. Pinsky M.R., Vincent J.L., Deviere J. Serum cytokine levels in human septic shock: Relation to multiple-system organ failure and mortality.// Chest.-2002.-Vol. 103,№3.-P.565-575.

12. Piper R.D., Sibbald W.J. Multiple organ dysfunction syndrome: The relevance of persistent infection and inflammation. // World J. Surg.-1996.-Vol. 20, №6.-P.452-458.

13. Regel G., Grotz M., Weltner T. Pattern of organ failure following severe trauma.// World J. Surg.-1999.-Vol. 20, №3.-P.422-429.

14. Schlag G., Redl H. Mediators of injury and inflammation.// World J. Surg.-1996.-Vol.20,№5.-P.406-410.

15. Roumen R.M.H., Hendriks T., van der Ven-Jongenkrijck J. Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma.//Ann.Surg.-1993.-Vol.218,№6.-P.769-776.

16. Ertel W., Keel M., Bonaccio M. Release of anti-inflammatory mediators after mechanical trauma correlates with severity of injury and clinical outcome.// J. Trauma.-1995.-Vol.39,№5.-P.879-887.

17. Borrelli E., Roux-Lombard P., Grau G.E. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk.// Crit. Care Med.- 1996.-Vol. 24, №3.-P. 392-397.

18. Goris R.J., te-Boekhorst T.P., Nuytinck J.K. Multiple-organ failure : Generalized

autodestructive inflammation?// Arch. Surg.- 1995.-Vol. 120, №6.- P.1109-1115.

Резюме.

І.Р. Малиш, Л.В. Згржебловська. Спонтанна та індукована продукція основних антизапальних медіаторів та їх рівень у плазмі у постраждалих з тяжкою політравмою.

Київ, Україна.

Ключові слова: політравма, антизапальні цитокіни, спонтанна продукція, індукована продукція.

Стаття присвячена вивченню показників спонтанної та індукованої продукції антизапальних цитокінів, їх рівню в плазмі у тяжкотравмованих. Показано, що цитокіновий профіль тяжкотравмованих характеризується вирогідним зростанням в плазмі антизапальних медіаторів а також їх рівней сполнтанної та індукованої продукції вже на 4-7 добу посттравматичного періоду, що на наш погляд, свідчить про значну активацію антизапального компоненту імунної відповіді. Перебіг травматичної хвороби при тяжкості травми за шкалою ISS більш 35 баллів, неускладненної розвитком СПОН, характеризується високим рівнем у плазмі антизапальних медіаторів та їх подальшим зниженням протягом посттравматичного періоду, збереженням високого рівню спонтанної секреції Іл-10, поряд зі зниженням розчинних рецепторів до Іл-1, стабільно високими рівнями індукованої продукції антизапальних медіаторів протягом усього посттравматичного періоду. Розвиток СПОН у постраждалих характеризується прогресуючим зростанням у плазмі антизапальних медіаторів, неухильним зростанням рівню спонтанної секреції Іл-4 та розчинних рецепторів до Іл-1 та Іл-6, зростанням індукованої продукції Іл-10, Іл-4, розчинних рецепторів до Іл-6.

Summary

I.R. Malysh, L.V. Zgrzheblovskaya. The spontaneous and stimulated production of antiinflammatory mediators and their system level in multiply-injured patients.

Kyiv, Ukraine.

Key words: multiply injury, antiinflammatory mediators, spontaneous production, stimulated production.

The article is devoted to investigation of the spontaneous and stimulated production of antiinflammatory cytokines and their system level in blood of multiply-injured patients. It was established that cytokine milieu of multiply-injured patients is characterized by increased levels of antiinflammatory cytokines in plasma and their spontaneous and stimulated production up to the 4-7 day after injury. The cytokine milieu of multiply-injured patients without MOF is characterized by increased levels of antiinflammatory cytokines in plasma with its following decrement, high levels of the spontaneous production of Il-10, the decrement of spontaneous production of soluble receptors to Il-1, consistently high levels of stimulated production of antiinflammatory cytokines. The development of MOF in postinjury period is characterized by progressive increase of antiinflammatory cytokines in plasma, increase of the spontaneous production of Il-4 and soluble receptors to Il-1 and Il-6, increase of stimulated production of Il-4, Il-10, soluble receptors to Il-6.