

УДК 616-07

## РОЛЬ МОНИТОРИНГА ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРОФАЦИАЛЬНЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ

Виноградова Н. Г.,<sup>1</sup> Чертков А. К.,<sup>2</sup> Костина И. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Муниципальное автономное учреждение «Центральная городская больница № 23», отделение челюстно-лицевой хирургии, г. Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия

### Резюме

Анатомическая близость лицевого и мозгового черепа обуславливает частоту возникновения сочетанных травм, которая составляет 6,3-90% по данным разных авторов. При сочетанных травмах развивается дисбаланс в регуляции про- и противовоспалительных звеньев иммунной системы, что способствует активизации патогенных микроорганизмов и развитию воспалительных осложнений. В настоящем исследовании представлен мониторинг цитокинового статуса у пострадавших с цереброфациальными повреждениями. В исследование включены 60 пациентов (56 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 20 до 50 лет с переломами костей лицевого скелета в сочетании с черепно-мозговыми повреждениями, за исключением ушиба головного мозга тяжелой степени. Пациентам проведено исследование ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО сыворотки крови по методике ИФА на 1, 3, 7 и 10 сутки после получения травмы. Значимое увеличение концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 (свыше 10 пг/мл) в первые сутки после травмы подчеркивают адекватный ответ иммунной системы на механическую травму. Дисбаланс иммунного ответа наблюдали в 9% случаях у пациентов в острый период цереброфациальной травмы, что выразилось в высоких концентрациях ИЛ-10 (свыше 31 пг/мл), ФНО (более 6 пг/мл) и сопровождалось развитием осложненного течения (замедленная консолидация, остеомиелит).

**Ключевые слова:** цереброфациальная травма, острый период, цитокины.

## THE ROLE OF MONITORING CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH CEREBRO-FACIAL TRAUMAS FOR THE DISEASE STATE PREDICTIONS

Vinogradova N. G.,<sup>1</sup> Chertkov A. K.,<sup>2</sup> Kostina I. N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Central Clinical City Hospital № 23, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

### The summary

According to different authors anatomical contiguity of viscerocranium and neurocranium determines the incidence of associated injuries, which is 6,3-90%. When there are concomitant injuries, the imbalance

---

#### Адрес для переписки:

**Виноградова Наталья Геннадьевна**  
МАУ «ЦГКБ № 23» ОЧЛХ  
г. Екатеринбург, ул. Старых Большевиков, 9  
Тел.: 8 (902) 87-239-33  
E-mail: yagoda-77@mail.ru

#### Correspondence address:

**Vinogradova Natalya G.**  
MAU «CGKB» (Central Clinical City Hospital № 23),  
maxillofacial surgery»s unit Yekaterinburg  
Yekaterinburg, Starykh Bolshevikov str., 9  
Phone: +7 (902) 87-239-33  
E-mail: yagoda-77@mail.ru

---

#### Образец цитирования:

Виноградова Н. Г., Чертков А. К., Костина И. Н.  
«Роль мониторинга цитокинового статуса  
у пациентов с цереброфациальными повреждениями  
для прогнозирования осложненного течения».  
Проблемы стоматологии, 2016, Т. 12, № 4. С. 53-56  
doi: 10.18481/2077-7566-2016-12-4-53-56  
© Виноградова Н. Г. и соавт., 2016

#### For citation:

Vinogradova N. G., Chertkov A. K., Kostina I. N.  
«The role of monitoring cytokine status in patients with  
cerebro-facial traumas for the disease state predictions».  
The actual problems in dentistry, 53-56  
2016. Vol. 12, № 4, pp.  
DOI: 10.18481/2077-7566-2016-12-4-53-56

developes in the regulation of pro- and anti-inflammatory parts of the immune system, leading to pathogenic microorganisms activation and the development of inflammatory complications. This study contains a monitoring cytokine status in patients with cerebro-facial injuries. 60 patients (56 men and 8 women) at the ages from 20 to 50 with fractures of facial bones in combination with craniocerebral damages except for severe brain contusion are included into the study. The patients were studied for IL-6, IL-8, IL-10 and TNF in serum in the clinical laboratory of MAU «CGKB»s» (Central Clinical City Hospital №23) by ELISA method on the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 7<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> day after injury. A significant increase in the concentration of proinflammatory cytokines IL-6, IL-8 (over 10 pg/ml) on the 1st day after trauma enhances the adequate immune response to the mechanical injury. The development of an imbalance in the immune response was observed in 9% of cases and expressed in high concentrations of IL-10 (more than 31 pg/ml) and TNF (more than 6 pg/ml) with the clinical development of infectious complications (delayed union, osteomyelitis) in all cases.

**Keywords:** *cerebrofacial injury, acute period, cytokine.*

## Введение

В последнее десятилетие наблюдается отчетливая тенденция увеличения цереброфациальной травмы (ЦФТ) [7]. Наряду с ростом количества повреждений лицевого скелета существенно изменилась их структура за счет увеличения сочетанных и множественных повреждений. По данным разных авторов, частота (ЦФТ) варьирует от 6,3 до 90% [1]. Частоту возникновения сочетанных травм обуславливает анатомическая близость лицевого и мозгового черепа.

Повреждение ЦНС влечет за собой нарушение регуляции и координации многих вегетативных процессов. Одновременно страдают как исполнительные, так и регулирующие функции организма. Снижается эффективность срочных компенсаторных механизмов, подавляется секреторный и инкреторный иммунитет, снижается общая неспецифическая резистентность организма [2, 3]. При сочетанных травмах развивается дисбаланс в иммунной системе, когда перестают уравниваться про- и противовоспалительные звенья, что способствует активизации патогенной микрофлоры и, как следствие, развитию воспалительных осложнений [5, 6].

Важной функцией цитокинов – эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия – в иммунной системе является обеспечение взаимодействия с эндокринной и нервной системами для поддержания гомеостаза в норме и при патологии [5]. К цитокинам относят интерфероны, интерлейкины (ИЛ), ростовые и колониестимулирующие факторы, хемокины, медиаторы из группы фактора некроза опухолей (ФНО) и некоторые другие. Гиперпродукция ИЛ ведет к развитию воспалительных процессов. Нейтрализация

или отсутствие ФНО показывает, что защита организма от патогенов является нарушенной. Динамика провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов у пациентов в острый период ЦФТ может отражать нарушения регуляции защитных реакций организма при травме, активность воспалительного процесса.

## Цель исследования

Изучение динамики цитокинового статуса у пациентов с цереброфациальной травмой в остром периоде.

## Материалы и методы исследования

В исследование включены 60 пациентов с неогнестрельными переломами костей лицевого скелета разной степени тяжести обоего пола (56 мужчин, 8 женщин) в возрасте от 20 до 50 лет, имеющих сотрясение головного мозга, ушиб головного мозга легкой и средней степени тяжести.

Критерии исключения: тяжелая черепно-мозговая травма, возраст пациента более 60 лет, наличие психического заболевания, ВИЧ-инфекции, гепатита В и С, употребление наркотических препаратов/суррогатов.

Исследование проведено в отделении челюстно-лицевой хирургии МАУ «Центральная городская клиническая больница №23» г. Екатеринбурга. Пациенты разделены на две группы. В основную группу вошли пациенты с переломами лицевых костей в сочетании с закрытой черепно-мозговой травмой. Группу сравнения составили пациенты с переломами лицевых костей в сочетании с закрытой черепно-мозговой травмой и осложненным течением (остеомиелит, замедленная консолидация). Пациентам обеих групп

проведено исследование цитокинов сыворотки крови (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО). У пациентов основной группы определен цитокиновый статус в острый период ЦФТ (на первые, третьи, седьмые и десятые сутки после травмы). У пациентов группы сравнения цитокиновый статус определен на фоне развивающихся воспалительных осложнений.

Исследование ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО проводилось в клинической лаборатории МАУ «ЦГКБ № 23» по методике ИФА, набором Вектор-Бест (г. Санкт-Петербург), с забором венозной крови в 1, 3, 7 и 10 сутки после травмы. Статистическая обработка полученных результатов включала определение критерия Стьюдента.

### Результаты исследования и обсуждение

При оценке цитокинового статуса сыворотки крови у пациентов в первые сутки после ЦФТ во всех случаях выявлено значительное увеличение ИЛ-6. В 87% случаев нормализация значений ИЛ-6 происходила к третьим суткам после ЦФТ. В 13% случаев к 5-7 суткам после ЦФТ показатель ИЛ-6 превышал 10 пг/л, что свидетельствует о высоком риске развития инфекционных осложнений.

У пациентов группы сравнения в 90% случаев выявлено, что длительное сохранение высоких титров ИЛ-6 в сыворотке крови коррелирует с риском развития воспалительных осложнений.

Наиболее клинически значимым оказалось исследование значений ИЛ-8. В первые трое суток после ЦФТ у пациентов основной группы динамика концентраций ИЛ-8 аналогична изменениям ИЛ-6. Наблюдалось быстрое увеличение ИЛ-8 в течение первых 24 часов с момента травмы с максимальными значениями ИЛ-8

через 12 часов после травмы с последующей нормализацией значений в течение трех суток.

У пациентов группы сравнения цитокинограмма с повышенным титром ИЛ-8 (14,7 пг/мл и выше) на 4-5 сутки сопровождалась осложненным течением ЦФТ с развитием замедленной консолидации или остеомиелита (13,3%).

Мониторинг ИЛ-10 в нашем исследовании оказался наиболее показательным индикатором развития воспалительных осложнений. В 8 случаях (13,3%) мы наблюдали максимально допустимые значения ИЛ-10 на 10 сутки после ЦФТ (более 31 пг/мл), что совпадало с высокими титрами ИЛ-8 (более 10 пг/мл) у этих же пациентов.

Не менее важное диагностическое значение в исследовании имело динамическое исследование ФНО. Увеличение концентрации ФНО мы наблюдали с 4-5 суток у 6 (10%) пациентов с ЦФТ и определением максимальных значений ФНО к 10 суткам, превышающих нормальные значения в 3-4 раза (0-6 пг/л).

По мнению исследователей, повышение концентрации ФНО после 4 суток развития травмы является неблагоприятным прогностическим показателем и требует коррекции терапии, профилактики раневой инфекции [4]. Проведение хирургического лечения (остеосинтеза перелома лицевой кости) у пациентов с ЦФТ при высоких значениях ФНО повышает риск развития осложнений (нагноение мягких тканей – 6%, остеомиелит – 9%, замедленная консолидация – 12%).

В 7 (11,6%) случаях у пациентов основной группы при повышении концентрации ФНО на 3-4 сутки после травмы хирургическое лечение было отсрочено, проводилась антибактериальная и противовоспалительная терапия, что позволило исключить развитие осложнений (табл. 1).

Таблица 1

Динамика концентрации цитокинов у пациентов основной группы и группы сравнения

	Норма	Основная группа				Группа сравнения			
		1 сут	3 сут	7 сут	10 сут	1 сут	3 сут	7 сут	10 сут
ИЛ-6, пг/мл	0-10	17,38±1,6	6,94±0,85	5,43±0,55	4,75±0,56	20,62±2,14	10,30±1,34	7,89±0,98	6,64±0,86
ИЛ-8, пг/мл	0-10	38,59±8,08	28,73±8,13	38,56±5,95	34,78±5,62	30,34±10,60	20,22±9,72	32,72±8,60	19,77±4,92
ИЛ-10, пг/мл	0-31	3,44±0,23	4,36±0,99	5,90±1,39	5,67±1,51	5,98±1,39	7,19±1,07	15,83±2,14	14,59±2,47
ФНО, пг/мл	0-6	2,25±0,45	4,29±2,01	6,54±2,6	5,81±2,81	2,72±0,26	4,86±0,71	7,16±1,22	7,61±1,57

Примечание:  $p \leq 0,05$  при сравнении показателей основной и группы сравнения.

## Заключение

Таким образом, мониторинг цитокинового статуса у пациентов в остром периоде ЦФТ имеет важное прогностическое значение. Значимое увеличение концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 (выше 10 пг/мл) в первые сутки после ЦФТ характеризует адекватный ответ иммунной системы на механическую травму с последующим восстановлением баланса и нормализацией показателей к 3-4 суткам.

Развитие дисбаланса в иммунном ответе мы наблюдали в 6 (9%) случаях, что выражалось в высоких концентрациях ИЛ-10 (выше

31 пг/мл) и ФНО (более 6 пг/мл) с развитием осложненного течения (замедленная консолидация, остеомиелит).

Следовательно, мониторинг провоспалительных и воспалительных цитокинов в остром периоде ЦФТ клинически значим. При выявлении повышения титров ИЛ-10 и ФНО сыворотки крови можно прогнозировать развитие осложнений на 4-е сутки после ЦФТ. При этом необходимо проведение антибактериальной, противовоспалительной терапии, отмена хирургического лечения до нормализации показателей ИЛ-10 и ФНО.

## Литература

1. Аникеев, Н. В. Анализ работы специализированных и линейных бригад по оказанию помощи больным с сочетанной травмой в Санкт-Петербурге / Н. В. Аникеев // Скорая медицинская помощь. – 2007. – № 1. – С. 44-48.
2. Беляевский, А. Д. Цитокины, оксидантный стресс и антиоксидантная защита при изолированной и сочетанной черепно-мозговой травме / А. Д. Беляевский, Е. А. Лебедева, М. Е. Белоусова // Общая реаниматология. – 2009. – Т. 5, № 6. – С. 36-39.
3. Долгих, В. Т. Нарушение функций центральной нервной и иммунной систем при тяжелой механической травме / В. Т. Долгих, Т. Ф. Соколова, Н. Г. Гордиенко // Актуальные вопросы сочетанной шокогенной травмы и скорой помощи: сб. науч. тр. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 198-210.
4. Травма: Воспаление и иммунитет / Н. М. Калилина, А. Е. Сосюкин, Д. А. Вологжанин, А. А. Кузин [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 28-35.
5. Козлов, В. К. Цитокинотерапия: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность: руководство для врачей / В. К. Козлов. – Санкт-Петербург: Альтер Эго, 2010. – 148 с.
6. Марченко, В. И. Использование цитокинов в лечении травм / В. И. Марченко, Л. А. Денисов, С. Ю. Пчелинцев // Хирургия. – 2007. – № 3. – С. 65-68.
7. Состояние оказания помощи пострадавшим с повреждениями черепно-челюстно-лицевой области в городе Екатеринбурге в 2000-2009 годах / Д. П. Самохвалов, В. П. Журавлев, В. А. Петренко, А. А. Николаева // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 126-130.

## References

1. Anikeev, N. V. The analysis of work of specialized and maneuver brigade on patients assistance with the combined trauma in St. Petersburg / N. V. Anikeev // Emergency medical service. – 2007. – № 1. – P. 44-48.
2. Belyaevsky, A. D. Tsitokina, oxidatic stress and antioxidant protection at the isolated and combined craniocerebral trauma / A. D. Belyaevsky, E. A. Lebedeva, M. E. Belousova // The General resuscitation. – 2009. – Vol. 5, № 6. – P. 36-39.
3. Dolgikh, V. T. Functions disorder of the central nervous and immune systems in the presence of a severe mechanical trauma / V. T. Dolgikh, T. F. Sokolova, N. G. Gordiyenko // Topical issues of the combined shock-producing trauma and ambulance: edited volume. – St. Petersburg, 2002. – P. 198-210.
4. Travn: Inflammation and immunity / N. M. Kalinin, A. E. Sosyukin, D. A. Vologzhanin, A. A. Kuzin [et al.] // Cytokines and inflammation. – 2005. – Vol. 4, № 1. – P. 28-35.
5. Kozlov, V. K. Cytocinematherapy: a pathogenetic orientation in case of infectious diseases and clinical efficiency: a guide for doctors / V. K. Kozlov. – St. Petersburg: Alter ego, 2010. – P. 148.
6. Marchenko, V. I. Use of cytokines in the treatment of injuries / V. I. Marchenko, L. A. Denisov, S. Yu. Pchelintsev // Surgery. – 2007. – № 3. – P. 65-68.
7. The condition of administration to patients cranial and maxillofacial damages in the city of Yekaterinburg in 2000-2009 / D. P. Samokhvalov, V. P. Zhuravlev, V. A. Petrenko, A. A. Nikolaeva // The Ural medical magazine. – 2013. – № 1. – P. 126-130.

### Авторы:

**Виноградова Н. Г.**, врач отделения челюстно-лицевой хирургии МАУ «ЦГКБ № 23» (г. Екатеринбург)  
**Чертков А. К.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (г. Екатеринбург)  
**Костина И. Н.**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (г. Екатеринбург)

### Authors:

**Vinogradova N. G.**, doctor of the unit of maxillofacial surgery of Central Clinical City Hospital № 23 (Yekaterinburg)  
**Chertkov A. K.**, M. D., professor, head of the department of traumatology and orthopaedics of FSBI HPE «Ural State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Yekaterinburg)  
**Kostina I. N.**, M. D., A. P., head of the department of oral surgery and maxillofacial surgery of FSBI HPE «Ural State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Yekaterinburg)

Поступила 01.11.2016  
Принята к печати 11.11.2016

Received 01.11.2016  
Accepted 11.11.2016