

УДК:616.831-001:616.831-005.1

## ОЦЕНКА ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ НА ФОНЕ ПРОТИВООТЕЧНОЙ ЛИМФОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

Эшонов О.Ш.<sup>1</sup>, Ярашев А.Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Бухарский медицинский институт,

<sup>2</sup>Бухарский филиал РНЦЭМП

### ХУЛОСА

**Долзарблиги.** Бош мия жароҳатидан кейин юзага келадиган мия шиши беморнинг аҳволини янада оғирлаштиради ва турли хавфли асоратларга олиб келади. Тадқиқот мақсади. Бош мия жароҳатида шишига қарши лимфотроп терапиянинг цитокинлар ҳолатига таъсирини ўрганиш.

**Материаллар ва усуллар.** Тадқиқотда бош мия жароҳати билан ориган 32-58 ёшдаги 35 нафар бемор шитирик этди, улардан 20 нафари мия шишига қарши лимфотроп терапияни олди ва 15 нафар бемор таққослаш гуруҳини ташкил этди. Даволанишининг 1,5,10-кунларида беморларнинг ҳар иккала гуруҳи (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 ва ФНО-α) қонидаги цитокинлар ўрганилди.

**Натижалари.** Мия шишига қарши лимфотроп терапия олган бош мия жароҳати билан оғирган беморларнинг қонида ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 яллигланиш цитокинларнинг миқдори, лимфотроп терапия олмаган гуруҳга нисбатан даволанишининг 5 ва 10-кунларида сезиларли даражада камайди.

**Калим сўзлар:** мия шиши, бош мия жароҳати, лимфотроп терапия.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) занимает по прежнему лидирующее место среди травматических повреждений, смертность при которой приближается к 35-38% [2,5,11,12]. Иммунологический процесс, возникающий при травматическом поражении тканей мозга, сопровождающийся гиперсекрецией провоспалительных и ингибирующих цитокинов, имеет существенное значение в патогенезе отека мозга и исходе ЧМТ [7,10]. В 2012 г. учёные выявили лимфатическую систему внутри черепа и предложили термин «лимфатическая система» (ГС) обеспечивающей дренаж интерстициальной жидкости (ИСЖ) из головного мозга и иммунный контроль [1,6,13]. Установлено, что менингеальные лимфатические сосуды транспортируют жидкость к глубоким шейным лимфатическим узлам через отверстия в основании черепа и ГС также может играть ключевую роль в

### SUMMARY

**Relevance.** Brain edema that occurs after a traumatic brain injury worsens the patient's condition and leads to various serious complications.

**The aim of the study.** Study of the effect of anti-edematous lymphotropic therapy on cytokine status in traumatic brain injury.

**Materials and methods.** The study involved 35 patients aged 32-58 years with TBI, of which 20 patients received decongestant lymphotropic therapy and 15 patients formed a comparison group. Cytokines in the blood of both groups of patients (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF-alpha) were studied on days 1, 5, 10 of treatment.

**Results.** It was found that the content of pro-inflammatory IL-6, IL-8 in the blood of patients with TBI who received decongestant lymphotropic therapy significantly decreased on days 5 and 10 of treatment compared to the group that did not receive lymphotropic therapy.

**Keywords:** cerebral edema, traumatic brain injury, lymphotropic therapy.

патофизиологическом процессе, включая отек головного мозга при ЧМТ [4,8,9,10,11]. В настоящее время доказано участие про и противовоспалительных цитокинов в развитии отека мозга в ответ на травматическое повреждение [1,2,3].

Это обосновывает необходимость и важность дальнейших научных исследований, направленных на углубленное изучение с учётом ГС в патогенетических особенностей отёка мозга при ЧМТ и инсульта с целью совершенствования и оптимизации лечебных мероприятий.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка цитокинового статуса у больных с черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени тяжести при включении лимфотропной противоотечной терапии в стандарт лечения ЧМТ.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В работе произведена оценка уровня интерлейкинов (ИЛ)-1, -6, -8-10 и ФНО-альфа у 35 пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени тяжести, находящихся на стационарном лечении в нейрореанимационном отделении Бухарского филиала РНЦЭМП на период 2021-2023г. Все 35 пациентов были разделены на 2 группы: 1-я группа (сравнения) – 15 больных с ЧМТ, получавшие стандартное лечение согласно протоколу. 2-я группа (основная) – 20 больных с ЧМТ, получавшие стандартное лечение согласно протоколу и лимфотропную противоотечную терапию. С целью противоотечной лимфотропной терапии в области сосцевидного отростка слева или справа субмастоидально под кожно вводили раствор

лидокаина 2%-1мл, дексаметазона 4мг, 10% р-р глюкозы 3 мл в одном шприце (Методика одобрена на заседание Комитета по этике МЗ РУз, протокол № 7 от 09.11.2023г). Субмастоидальные противотечные лимфотропные инъекции проводились в течение 5 дней.

С целью оценки показателей системного иммунитета в сыворотке крови исследовали содержание цитокинов (ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) с набором реактивов («Вектор-Бест», Россия) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для определения показателей, принимаемых за физиологическую норму обследованы 12 практически здоровых донора (средний возраст 25,1±2,1 года), таблица 1.

Таблица 1

**Содержание цитокинов в сыворотке крови практически здоровых лиц**

Цитокины	Содержание цитокинов (пг/мл) M±m
Ил-1β	1,88±0,23
Ил-6	2,33±0,50
Ил-8	2,53±0,90
Ил-10	1,89±0,16
ФНО-α	1,98±0,43

Оценка цитокинового статуса проводилась у больных черепно-мозговой травмой в 1-е сутки и в динамике на 5-10-е сутки пребывания в отделение нейрореанимации. Содержание всех цитокинов в обеих группах при поступлении больных в стационар - в первые сутки характеризовались увеличением по сравнению с практически здоровыми лицами (таблицы 1,2). При этом самая высокая концентрация отмечается провоспалительного цитокина ИЛ-6,

как в нашей работе, так и в других исследованиях концентрация провоспалительных цитокинов прямо коррелировала с объемом гематомы[2,4,7,8]. При исследовании на 5 и 10 сутки лечения в основной группе с применением лимфотропной противоотечной терапии показатели провоспалительных цитокинов крови ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 были достоверно ниже по сравнению с показателями исследованными при поступлении (таблица 2).

Таблица 2

**Динамика цитокинов крови больных черепно-мозговой травмой с лимфотропной терапией**

Время исследования	Интерлейкины (пг/мл)				
	Ил-1	Ил-6	Ил-8	Ил-10	ФНО-α
При поступление	4,3±0,67*	29,1±1,3*	4,6±0,75*	7,4±1,3*	3,6±0,63
На 5-сутки	3,8±1,01	23,2±1,1**	2,5±0,33	7,2±1,1	4,6±0,91*
На 10-сутки	2,0±0,42**	19,2±0,94**	1,8±0,41**	7,3±1,4	3,5±0,72

Примечание: \*- по сравнению с группой практически здоровых лиц (p<0,05)

\*\* - по сравнению с содержанием цитокинов при поступлении ( 1 сутки) (p<0,05)

На 5-е и 10-и сутки исследования у больных с ЧМТ без лимфотропной терапии уровень провоспа-

лительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 оставалась без достоверных изменений (Таблица 3).

Таблица 3

**Динамика цитокинов крови больных черепно-мозговой травмой без лимфотропной терапией**

Время исследование	Интерлейкины (пг/мл)				
	Ил-1	Ил-6	Ил-8	Ил-10	ФНО-α
При поступление	3,8±0,56	28,7±1,3	18,7±0,69	7,2±1,1	2,9±0,71
На 5 сутки	3,7±1,04	29,3±1,1	17,3±0,45	6,2±1,2	3±0,63
На 10 сутки	3,9±0,45	26,5±0,94	16,2±0,59	5,3±0,9	2,9±0,54

Сравнительный анализ содержания цитокинов в группе больных не получавших лимфотропную терапию показал отсутствие достоверных различий в

сравнении с их содержанием при поступлении.

Результаты МСКТ при поступлении и после проведения лечения с применением лимфотропной про-

тивоотечной терапии показали регресс отека мозга, о чем свидетельствовало более быстрое рассасывание гематомы и появление признаков нормальной архитектуры коры головного мозга, восстановление нормальных размеров базальных цистерн и желудочков мозга по сравнению с группой не получавших лимфотропную терапию.

Наше исследование показало, что тяжелая ЧМТ сопровождается дисбалансом содержания и про- и противовоспалительных цитокинов крови. В первые сутки направление патологических сдвигов у пациентов с различным исходом травмы не отличается, характеризуясь увеличением в крови концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10. На 5 и 10 сутки исследования в группе с применением лимфотропной противоотечной терапией эти показатели были достоверно ниже в сравнении с группой не получавших лимфотропную терапию. Также было достоверное значимое улучшение клинической картины, что показывает целесообразность включения лимфотропной противоотечной терапии в стандарт лечения больных ЧМТ средней и тяжелой степени тяжести.

#### ВЫВОДЫ

Лимфотропная противоотечная терапия на фоне базисного лечения повышает эффективность терапии пациентов с ЧМТ. Предотвращает прогрессирования отека мозга у больных с ЧМТ на фоне снижения в крови концентрации провоспалительных цитокинов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Николенко В.Н., Оганесян М.В., Яхно Н.Н., и др. Глимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (4): 94–100.
2. Чухловина М.Л., Чухловин А.А. Особенности ведения пациентов с черепно-мозговой травмой. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(9):119–125. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121091119>
3. Янькова Г.С., Богомякова О.Б. Лимфодренажная система головного мозга: возможности визуализации и современное состояние проблемы. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020; 9 (3): 81-89. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-81-89.
4. Abbott NJ, Pizzo ME, Preston JE, Janigro D, Thorne RG. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic' system? *Acta Neuropathol*. 2018 Mar;135(3):387-407. doi: 10.1007/s00401-018-1812-4. Epub 2018 Feb 10. PMID: 29428972.
5. Devan, MC; Rattani, A.; Gupta, S.; Batikulon, R.E.; Hong, Y.K.; Puncak, M.; Agrawal, A.; Adeli, JSC; Shrim, M.G.; Rubiano, A.M.; and others. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J. Neurosurgeon*. 2018. [Google Scholar].
6. Eide PK, Eidsvaag VA, Nagelhus EA, Hansson HA. Cortical astrogliosis and increased perivascular aquaporin-4 in idiopathic intracranial hypertension. *Brain Res*. 2016; 1644: 161–75.
7. Fultz N.E., Bonmassar G., Setsompop K., Stickgold R.A., Rosen B.R., Polimeni J.R., Lewis L.D. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science*. 2019;366(6465):628-631. doi: 10.1126/science.aax5440
8. Gao Y, Liu K and Zhu J (2023) Глимфатическая система: новый терапевтический подход к неврологическим расстройствам. *Передний. Мол. Неврология*. 16:1138769. doi: 10.3389/fnmol.2023.1138769
9. Gomolka RS, Hablitz LM, Mestre H, Giannetto M, Du T, Hauglund NL, Xie L, Peng W, Martinez PM, Nedergaard M, Mori Y. Loss of aquaporin-4 results in glymphatic system dysfunction via brain-wide interstitial fluid stagnation. *Elife*. 2023 Feb 9;12:e82232. doi: 10.7554/eLife.82232. PMID: 36757363; PMCID: PMC9995113.
10. Hoge CW, McGurk D, Thomas JL, et al. Mild traumatic brain injury in U.S. Soldiers returning from Iraq. *The New England journal of medicine*. 2008 Jan 31;358(5):453–63. [PubMed]
11. Iaccarino C, Carretta A, Nicolosi F, Morselli C. Epidemiology of severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci*. 2018 Oct;62(5):535-541. doi: 10.23736/S0390-5616.18.04532-0. PMID: 30182649.
12. Pliff J.J., Wang M., Liao Y., Plogg B., Peng W., Gundersen G.A., Benveniste H., Vates G.E., Deane R., Goldman S.A., Nagelhus E.A., Nedergaard M. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med*. 2012;4(147):147ra111- 147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748
13. Jessen N.A., Munk A.S.F., Lundgaard I., Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem Res*. 2015;40(12):2583-2599. doi:10.1007/s11064-015-1581-6