

ИНТЕРЛЕЙКИН-6 И ИНДЕКС СООТНОШЕНИЯ НЕЙТРОФИЛОВ К ЛИМФОЦИТАМ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Эшонов О.Ш.

Бухарский государственный медицинский институт

ХУЛОСА

Долзарблиги. Мия шикастланишидан кейин қонга чиқадиған яллиғланиши цитокинлари орасида интерлейкин-6 микроглия, астроцитлар ва нейронлар томонидан чиқариладиган асосий протеин бўлиб, миқдорининг ошиши касалликнинг оқибатига салбий таъсир қилиши мумкин.

Тадқиқот мақсади. Мия травматик шикастланишида биомаркерларининг прогностик аҳамиятини ўрганиши.

Материаллар ва усуллар. Тадқиқотда бош мия жароҳати билан оғриган 18-74 ёшдаги 76 нафар бемор иштирок этди, улардан 44 нафари мия шишига қарши лимфотрон ва нейрояллиғланишига қарши терапияни олди, 32 бемор таққослаш гуруҳини ташкил этди. Беморларнинг иккала гуруҳида қондаги цитокинлар (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ТНФ-α) миқдори ва лимфоцитларнинг нейтрофилларга нисбат индекси уч босқичда ўрганилди.

Натижалари. Касалликнинг салбий оқибати кузатилган беморларнинг қон зардобиди ИЛ-6 цитокиннинг миқдори ва лимфоцитларнинг нейтрофилларга нисбат индекси тадқиқотнинг барча босқичларида юқори даражада бўлганлиги аниқланди ва бу бош мия жароҳатида башорат бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Калим сўзлар: прогноз, травматик мия шикастланиши, лимфотрон терапия.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Физическая и когнитивная инвалидность, возникающая в результате ЧМТ, имеет значительное экономическое бремя, поскольку от нее непропорционально страдают лица трудоспособного возраста [5,9].

Более того, точный прогноз остается неуловимым из-за отсутствия прогностических моделей, при этом на данный момент наиболее надежным предсказателем исхода является шкала комы Глазго (GCS), которая была разработана более 40 лет назад [6,8]. Нейровоспалительная реакция на ЧМТ хорошо известна в литературе, и было показано, что степень и тип нейровоспаления влияют на нейрогенез и функциональное восстановление в лабораторных моделях [4,11].

SUMMARY

Relevance. Among the pro-inflammatory cytokines, after brain injury, interleukin-6 is a key protein released by microglia, astrocytes and neurons after TBI and may affect the disease outcome.

The aim of the study. The study of biomarkers of prognostic significance of outcome in traumatic brain injury.

Materials and methods. The study involved 76 patients aged 18-74 years with TBI, of which 44 patients received decongestant lymphotropic and anti-neuro inflammatory therapy, 32 patients formed a comparison group. Cytokines in the blood of both groups of patients (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF-α) and ISNL) were studied in three stages.

Results. It was found that in patients with an unfavorable outcome of the disease, the content of the cytokine IL-6 in the blood serum and ISNL was at an increased level at all stages of the study and that can serve as a predictor of the prognosis of patients with TBI.

Keywords: prognosis, traumatic brain injury, lymphotropic therapy.

После ЧМТ происходит высвобождение про- и противовоспалительных цитокинов. Интерлейкин-6 является ключевым белком, высвобождаемым микроглией, астроцитами и нейронами при травме головного мозга [1, 10].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является потенциальным биомаркером в контексте установленной роли нейровоспаления в восстановлении ЧМТ. Хотя имеется достаточно доказательств выявляемого высвобождения ИЛ-6 после ЧМТ, его связь с клиническими исходами остается неясной и динамика продукции и высвобождения ИЛ-6 при ЧМТ у человека не полностью определена [2,7].

Наряду с современными методами нейровизуализации как МСКТ и МРТ, успешная терапия больных с критическим состоянием при тяжелых форм ЧМТ основывается и к лабораторным показателям.

С целью объективизации оценки этих результатов в настоящее время предложен ряд индексов, позволяющих судить о течении патологического процесса в организме, в том числе – о выраженности воспалительных проявлений и эффективности проводимой терапии. По мнению ряда авторов одним из таких показателей является индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ) крови [3].

Необходимость выбора наиболее эффективного и наименее затратного лечения станет ключевым вопросом для клиницистов. И здесь помощь в выборе тактики и метода лечения должен оказать прогноз. Чаще всего прогноз рассматривается как вероятный результат лечения или вероятный исход.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить прогностическую значимость цитокинов и ИСНЛ в определении эффективности интенсивной терапии и исхода при ЧМТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были изучены данные 76 пациентов с ЧМТ находившихся на лечении в отделении нейрореанимации Бухарского филиала РНЦЭМП в период 2021-24гг, возраст которых варьировал от 18 до 74 лет (средний возраст составлял $46,1 \pm 2,4$). Всем пациентам проводились стандартные методы диагностики (оценка неврологического статуса при совместном осмотре невропатолога и нейрохирурга. Для оценки неврологического статуса пациентов использовали шкалы Глазго (ШКГ) и Глазго-Питсбург (ШКГП). С целью оценки состояния головного мозга всем пациентам было выполнено МСКТ исследование на томографе General Electric Revolution (США), характер травмы черепа, кровоизлияния в паренхиму головного мозга, желудочковую систему и под оболочками, локализацию и размеры гематомы, оценивали наличие нейровизуализационных признаков отёка головного мозга. Неинвазивный мониторинг показателей гемодинамики и дыхания (артериальное давление, сатурация, число сердечных сокращений, температура тела и частота дыхания) осуществляли с помощью кардиомонитора Mindray (Китай).

Из-за возможности смешения данных в исследование не включались пациенты с травмами костно-мышечной системы и с поражением других органов. При первичном МСКТ выявлено, у 21 пациентов субдуральные, у 14 эпидуральные и у 41 внутримозговые гематомы. В случаях, когда выявленная на МСКТ гематома приводила к дислокации срединных структур головного мозга, была проведена (n=35) резекционная декомпрессивная трепанация черепа. На момент поступления в стационар уровень сознания оценена: в состоянии сопора 18 больных - (ШКГ 10-11 баллов), у 45 - в поверхностная кома (по ШКГ 8-9 баллов), а у 13 больных глубокая кома (ниже 6-7 баллов по ШКГ). Клинические симптомы ушиба головного мозга (амнезия, рвота, психомоторное возбуждение) встречались почти у всех больных, в невро-

статусе которых отмечались очаговые мозговые симптомы - анизокория, гемисимптоматика. У больных, которых на момент поступления сознание оценивалось ниже 10 баллов по шкале Глазго и всем больным, пролеченным хирургическим путем, была проведена искусственная вентиляция легких. При коме и тяжелом психомоторном возбуждении пациента адаптировали к аппарату искусственной вентиляции легких, используя седативные препараты, противосудорожные средства и терапию для максимального синхронизированного дыхания. Продолжительность ИВЛ составляла от 5 до 18 дней.

Исследование лабораторных показателей включало общий и биохимические анализы крови и динамические изменения лейкоформулы, ИСНЛ, при поступлении больных (до начала лечения) и на 3,5,7 сутки лечебного процесса, которые проверяли на анализаторе Mindray (Китай).

Все пациенты с ЧМТ были разделены на две группы. Первая группа-основная (n=44), в которой пациенты получали противоотечную лимфотропную и противонейровоспалительную терапию в стандартном комплексе интенсивной терапии. С целью таргетной, противоотечной лимфотропной терапии с одной стороны, субмастоидально, вводили, раствор лидокаина 2%-1мл, дексаметазона 4мг и 10% р-р глюкозы 3мл в одном шприце (методика одобрена на заседание Комитета по этике МЗ РУз, протокол № 7 от 09.11.2023г) наряду с противонейровоспалительной терапией Диклофенком натрия по 75 мг внутри мышечно (заявка на патент № FAP 20240232). Субмастоидальные лимфотропные инъекции и противонейровоспалительная терапия проводились в течение 5 дней.

Вторая группа сравнения (n=32) состояла из пациентов, получавших только стандартное лечение по протоколу. Для оценки показателей системной иммунной реакции организма исследовали содержание цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α) в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов («Вектор-Бест», Россия). Сравнение показателей цитокинов крови проводилось в три этапа: первый этап - при поступлении; второй этап- на 5-й день; третий этап на 10-й день интенсивной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения показателей цитокинов сыворотки крови, принимаемых за физиологическую норму обследованы 12 практически здоровых донора, группа контроля (средний возраст $45,1 \pm 2,1$ года).

Содержание всех цитокинов в обеих группах в первый день поступления было повышено по сравнению со здоровыми людьми (таб.).

В основной группе лечения с комбинированной противоотечной лимфостимулирующей и противонейровоспалительной терапией уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 в крови на 5 и 10 дни лечения был достоверно ниже, а уровень

Содержание цитокинов в сыворотке крови группы контроля, практически здоровых лиц

Цитокины	Содержание цитокинов (пг/мл) М±m
ИЛ-1	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

противовоспалительного цитокина ИЛ-10-выше по сравнению с показателем, исследованным при поступлении ($p<0,05$) (рис.1). Была обнаружена прямая корреляция между провоспалительным цитокином ИЛ-6 и ИСНЛ, по снижению этих показателей (1-этап 34,3±1,3 и 3,8; 2-этап 29,4±1,5 и 3,4; 3-этап 21,3±1,7

и 2,9 соответственно), параллельно с улучшением клинической симптоматики: прояснение сознания, вступление больных в контакт, ориентированность в пространстве и времени, стабилизация гемодинамики, появление самостоятельного адекватного дыхания, движение в конечностях и активности.

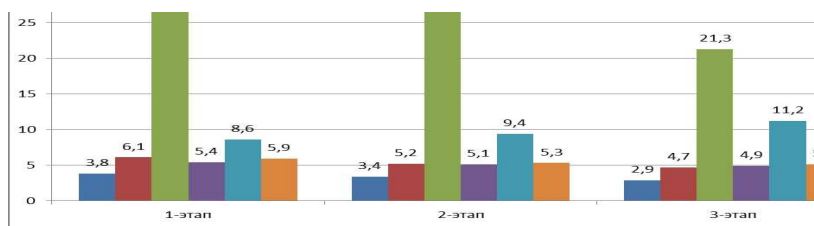


Рис. 1. Динамика показателей ИСНЛ и цитокинов основной группы пациентов с ЧМТ, получавших лимфотропную противоотечную и противонейровоспалительную терапию.

На 5-й день исследования уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 и ИСНЛ были значительно повышены у пациентов группы сравнения, не получавших противоотечную лимфотропную и противонейровоспалительную терапию, по сравнению с показателями при поступлении ($p<0,05$), (1-этап 32±1,4

и 3,9; 2-этап 49,2±1,6 и 4,3; 3-этап 48,7±1,2 и 5,3 соответственно). Сравнительный анализ провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО-α на 10-й день исследования не выявил значимых различий по сравнению с показателями при поступлении (рис. 2).

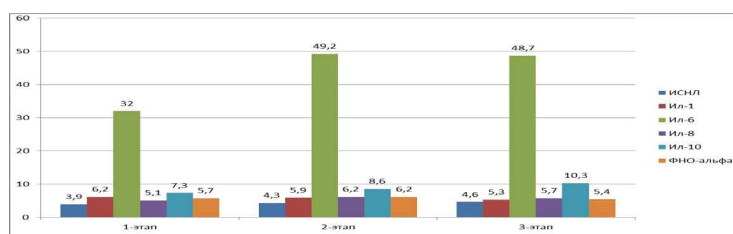


Рис. 2. Динамика показателей ИСНЛ и цитокинов крови (пг/мл) больных с ЧМТ группы сравнения.

На фоне проведенной интенсивной терапии прогрессивное ухудшение общего состояния и летальный исход отмечался у 8 больных (18%) основной группы и 13 больных (40%) группы сравнения с обширным кровоизлиянием в желудочек и в ствол головного мозга. Исследование содержания в крови провоспалительного цитокина ИЛ-6 у больных с неблагоприятным исходом статистически значимо было выше на всех трех этапах исследования (1-этап 36,29±1,4 против 34,6±0,96; 2-этап 79,4±1,86 против 29,4±1,3; 3-этап 107,1±2,43 против 21,3±1,6 соответственно) (рис.1, рис.3).

Проведенный мониторинг содержания ИЛ6 в сыворотке крови больных ЧМТ и сопоставление с клиническими характеристиками течения заболевания позволяет отметить ряд особенностей цитокинового дисбаланса в остром периоде заболевания. Независимо от варианта течения ЧМТ, в 1-е сутки

заболевания в сыворотке крови и содержание ИЛ6 в 15,6 раз превышает уровень здоровых лиц и достигает пиковых значений на 5-10-е сутки заболевания, превышая за 100 пг/мл. При этом усугубляется коматозное состояние, угасаются корнеальные и роговичные рефлексы, происходит нестабильность гемодинамики за счет сдавление сосудодвигательного центра вследствие нарастание отека мозга, что напрямую зависило от объема гематомы. Скачок содержания данного цитокина определяется его патогенетической ролью участника локального и системного воспаления, сопровождающего поражение головного мозга. При этом негативное прогностическое значение ИЛ6 в качестве маркера риска летального исхода ассоциировано с активирующим влиянием на выраженность нейровоспалительного процесса и прогрессу отёка головного мозга. Плохой клинический результат выявил значительную разницу в уров-

нях ИЛ-6 и ИСНЛ. Уровни ИЛ-6 в сыворотке крови и ИСНЛ были значительно выше с 1-го по 10-й день у пациентов с неблагоприятным клиническим исходом

(1-этап 3,8 и 36,29±1,4; 2-этап 4,2 и 79,4±1,86; 3-этап 5,7 и 107,1±2,43 соответственно (рис.3).

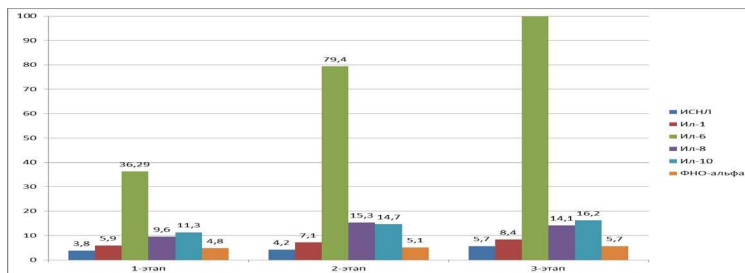


Рис. 3. Динамика показателей ИСНЛ и цитокинов крови (пг/мл) умерших больных с ЧМТ.

Результаты динамического анализа лейкоформулы выживших больных с ЧМТ показали, что соотношение сегментоядерных нейтрофилов к лимфоци-

там при поступлении было 3,2; а на 7-сутки - ниже 3 (рис.4).

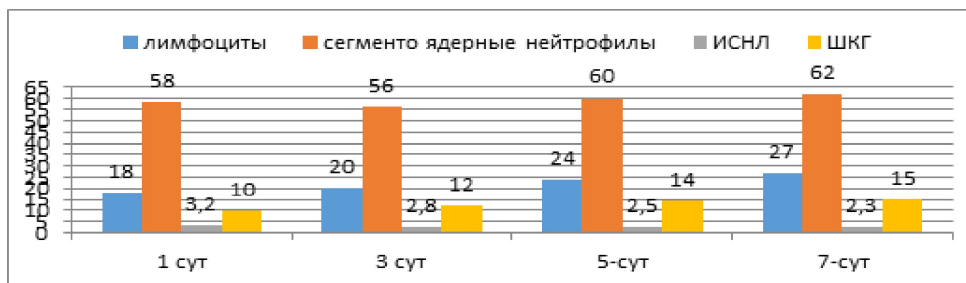


Рис. 4. Показатели ШКГ и ИСНЛ выживших больных с ЧМТ.

В группе больных с неблагоприятным исходом отмечались характерные волнообразные изменения показателя ИСНЛ. При первичном показателе ИСНЛ 3,0 в начальный период после операции отмечалось снижение этого показателя до 2,9 на 3-е сутки и повышение до 4,5 на 5-е сутки, в последующем до 7,2 на 7-е сутки. Также отмечается волнообразные изменения в неврологическом статусе больного, сначала повышение, а затем резкое снижение балла по ШКГ. Эти изменения можно объяснить тем, что хотя вну-

тримозговая гипертензия за счет эпи- и субдуральных или паренхиматозных гематом в исходном состоянии была компенсирована в результате декомпрессионной трепанации (в этот период балл по ШКГ увеличился, а ИСНЛ снизился до 2,9), в динамике отмечалось прогрессирующее нарастание отека головного мозга, что совпало с углублением расстройств сознания и ухудшением общего состояния (в этот период балл по ШКГ снизился до 6 баллов и ниже, а ИСНЛ увеличился до 7,2) (рис. 5).

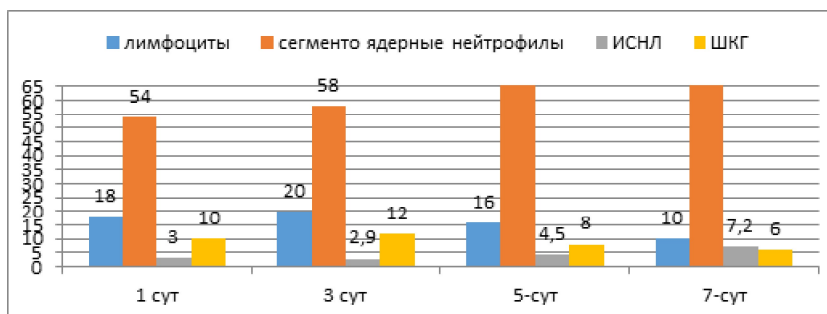


Рис. 5. Показатели ШКГ и ИСНЛ умерших больных с ЧМТ.

Наше исследование показало, что ЧМТ сопровождается дисбалансом в крови, как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. В 1-й день, нет разницы в направленности патологических изменений у пациентов с разными исходами и характеризуется повышением их уровня в крови. Повышение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 на 5 сутки наблюдается у больных группы срав-

нения, что совпадает с прогрессированием отека мозга связанным с нейровоспалением.

На 5 и 10 сутки исследования в основной группе с применением лимфотропной противоотечной и противонейровоспалительной терапией, показатели цитокинов и ИСНЛ были достоверно ниже в сравнение с группой не получавших противоотечную лимфотропную и противонейровоспалительную тера-

пию. Также было достоверное значимое улучшение клинической картины у больных основной группы, что показывает целесообразность включения лимфотропной противоотечной и противонейровоспалительной терапии в алгоритмы лечения больных с ЧМТ.

Исходя из этого, концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-6 в крови оказывают влияние на клинический исход ЧМТ. ИЛ-6 и ИСНЛ имеют важное значение и может служить в качестве индикаторов для определения эффективности интенсивной терапии и прогнозирования исхода ЧМТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарастание уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 и ИСНЛ при динамическом исследовании является предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ЧМТ. В зависимости от показателя ИЛ-6 и ИСНЛ, в соответствии с показателями неврологического статуса и данных нейровизуализации, можно будет применять своевременные меры, направленные на предотвращение негативных сдвигов что позволяет улучшить исходы лечения больных с ЧМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дюкарев В.В., Юдина С.М., Кравчук А.Д. Состояние факторов врожденного иммунитета у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Человек и его здоровье*. 2019; (1): 70–76.
2. Карчевская А.Е., Паюшина О.В., Шарова Е.В., Окнина Л.Б., Титов О.Ю. Нейровоспаление как процесс вторичного повреждения при черепно-мозговой травме. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023; 17(1): 55–68. DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1>.
3. Сорокин И.Д., Афанасьев А.А., Малинина Д.А. Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение у пациентов с синдромом множественной органной дисфункции. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*, Том 16, № 3, 2019. Стр 91-92.
4. Deng Y, Jiang X, Deng X, Chen X, Xu J, Zhang Z et al (2020) Pioglitazone reduces neuronal damage after traumatic brain injury through the PPARgamma/NF-kappa B/IL-6 signaling pathway. *Genes Dis* 7(2):253–265.
5. Maidan M, Planchikova D, Brazinova A. et al (2016) Epidemiology of traumatic brain injury in Europe: a cross-sectional analysis. *Lancet Public Health* 1(2):e76–e83. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30017-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30017-2)
6. Manivannan S, Marey O, Elalfi O, Zaben M (2021) Neurogenesis after traumatic brain injury. The complex role of HMGB1 and neuroinflammation. *Neuropharmacology* 183:108400. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108400>
7. Ooi, SZI, Spencer, RJ, Hodgson, M, et al. Interleukin-6 as a predictive biomarker of clinical outcome after traumatic brain injury: a systematic review. *Neurosurgery Ed.* 45, 3035–3054 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10143-022-01827-y>
8. Plesnila N (2016) The immune system in traumatic brain injury. *Curr Opin Pharmacol* 26:110–117. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2015.10.008>
9. Rubiano A.M., Carney N., Chesnut R., Puyana J.C. (2015) Global challenges and opportunities for neurotrauma research. *Nature* 527(7578):S193–S197. <https://doi.org/10.1038/nature16035>.
10. Rusiecki J, Levin LI, Wang L, Byrne S, Krishnamurthy J, Chen L et al (2020) Blast traumatic brain injury and serum inflammatory cytokines: a repeated measures case-control study among US military personnel. *J Neuroinflammation* 17(1):20. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1624-z>.
11. Sulkhan S., Lyon K.A., Shapiro L.A., Huang J.H. (2020) Neuroinflammation and blood-brain barrier disruption after traumatic brain injury: pathophysiology and potential therapeutic targets. *J Neurosci Res* 98(1):19–28. <https://doi.org/10.1002/jnr.24331>.