

# Оценка динамики цитокинов у пострадавших с осложненными множественными и сочетанными закрытыми повреждениями груди

А.Б. Халяпина<sup>✉</sup>, М.В. Паршиков, Д.Д. Болотов, Г.М. Журавлева, Н.В. Ярыгин

Кафедра травматологии, ортопедии и медицины катастроф

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Российская Федерация, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

**Контактная информация:** Халяпина Антонина Борисовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ. Email: [khalyapina.ant@yandex.ru](mailto:khalyapina.ant@yandex.ru)

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой современного подхода к ведению пострадавших с множественными и сочетанными повреждениями груди в посттравматический период с целью прогнозирования, профилактики и лечения осложнений — посттравматических пневмоний, является оценка в этот период динамики цитокинового профиля.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследование проводили во время госпитализации до медицинского вмешательства. При этом использовали следующие методы: клинический, физический, инструментальный, лучевой (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, рентгенография), эндоскопический и лабораторный. Кровь брали из периферической вены в 1-е, 3-е, 5-е, 7-е и 9-е сутки госпитализации для определения профиля интерлейкина (IL). Определение про- и противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов) IL-1, IL-6 и IL-10 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе Abbott AXSYM с использованием стандартных наборов ProCon («Белковый контур», Санкт-Петербург, Россия). Данные обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ результатов определения IL-1 в сыворотке крови пострадавших показал, что при всех степенях тяжести пневмонии, кроме крайне тяжелой, содержание этого цитокина превышало значения нормы. При этом уровень IL-1 в сыворотке крови пострадавших в 1-й группе, без пневмонии, был увеличен в 4,0 раза от нормы; во 2-й, с легкой и средней степенью пневмонии — в 3,4 раза, а в 3-й, с тяжелой степенью — в 1,5 раза. Аналогичной была картина при определении содержания в сыворотке крови IL-6 и IL-10 у пострадавших с очень тяжелой степенью пневмонии, однако в отличие от уровня IL-1 у пострадавших с очень тяжелой степенью пневмонии содержание IL-6 оставалось значительно выше, чем в норме. Так, содержание IL-10 у пострадавших без пневмонии (I группа) и с разной степенью пневмонии (II, III и IV группы) в среднем составило  $330,7 \pm 24,5$ ;  $210,5 \pm 17,3$ ;  $123,4 \pm 15,3$  и  $98,5 \pm 12,7$  пкг/мл соответственно (во всех случаях  $p < 0,05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, полученные при сравнительном исследовании содержания про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6 и IL-10) в сыворотке крови, показали, что определение спектра цитокинов в периферической крови, по нашему мнению, является одним из наиболее перспективных иммуноферментных методов и может быть ключевым маркером раннего выявления воспаления в посттравматическом периоде для прогнозирования и профилактики посттравматических осложнений.

## Ключевые слова:

посттравматическая пневмония, интерлейкиновый профиль, сыворотка периферической крови

## Ссылка для цитирования

Халяпина А.Б., Паршиков М.В., Болотов Д.Д., Журавлева Г.М., Ярыгин Н.В. Оценка динамики цитокинов у пострадавших с осложненными множественными и сочетанными закрытыми повреждениями груди. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2021;10(2):318–327. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-2-318-327>

## Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

## Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ИВЛ — искусственная вентиляция легких  
ИФА — иммуноферментный анализ  
КТ — компьютерная томография

МРТ — магнитно-резонансная томография  
ЧМТ — черепно-мозговая травма  
IL — интерлейкин

## ВВЕДЕНИЕ

Повреждение груди — это обширная и достаточно разнородная группа, включающая в себя как закрытую травму груди с множественными двусторонними переломами ребер и выраженной деформацией грудной клетки, так и травму жизненно важных органов (легких и сердца) с двусторонним открытым или напряженным пневмотораксом, большим гемотораксом.

В общей структуре травматизма населения удельный вес сочетанной травмы груди составляет 8–10%. Преобладает закрытая травма, при этом множественные и сочетанные повреждения чаще всего отличаются тяжелым течением, а в некоторых случаях являются одной из основных причин большого количества смертельных исходов [1]. Сочетанная травма груди и опорно-двигательного аппарата часто ведет к тяжелым легочным осложнениям, например, развитию пневмонии, чему во многом способствует массивная кровопотеря, особенно при обширных переломах длинных костей конечностей и костей таза, приводящая к развитию анемии, гипоксии, нарушению свертывающей системы крови. Отягощающим обстоятельством выступает и вынужденное длительное пребывание пострадавших в неподвижном состоянии, адинамия [2, 3].

Множественной и сочетанной травме груди сопутствуют дыхательные и гемодинамические нарушения, в том числе значительное снижение оксигенирующей функции легких и, вследствие этого, ухудшение кислородтранспортной функции крови [4, 5]. Летальность от внутрибольничной пневмонии, которая является второй по частоте выявления среди инфекционных осложнений, составляет почти у 50% [6, 7], и поэтому лечение и профилактика пневмонии у пострадавших с политравмой имеет особое значение [5, 8–15].

При формировании осложнений во время травматической болезни у пациентов с сочетанной травмой происходит активация *T*-лимфоцитов с супрессорной функцией и снижение продукции иммуноглобулинов. Кроме того, цитотоксические реакции, угнетение пролиферативной активности и уменьшение количества и качества цитокинов сопровождают разные варианты посттравматического синдрома. Основное значение в развитии нарушений иммунореактивности имеет дисбаланс цитокиновой регуляции, а не провоспалительная цитокинемия [10, 16].

Пневмония — острое инфекционное воспаление легочной ткани с преимущественным поражением альвеол с наличием ранее отсутствовавших клинкорентгенологических признаков локального поражения, не связанных с другими известными причинами [17]. Данное определение подчеркивает инфекционный характер воспалительного процесса, исключая из группы пневмоний легочные воспаления другого происхождения (иммунные, токсические, аллергические, эозинофильные и др.), для которых во избежание терминологической путаницы целесообразно использовать термин «пневмонит», обозначая традиционно «пневмонией» лишь инфекционные поражения [17]. Инфекционные пневмонии развиваются на 3-и, а отчетливее клиника проявляется на 5-е сутки в связи с присоединением разнообразной патогенной микрофлоры и одновременно нарастающей выраженной иммуносупрессией.

**Цель исследования:** изучить и оценить динамику показателей цитокинов в посттравматическом пери-

оде у пострадавших с множественной и сочетанной закрытой травмой груди для прогнозирования и профилактики осложнений.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли больные, давшие согласие на участие в нем и находившиеся на стационарном лечении в отделениях общей хирургической реанимации, травматологии, общей хирургии и нейрохирургии ГБУЗ «Городская клиническая больница им. братьев Бахрушиных ДЗМ» в период с 2010 по 2019 г.

Обследованы 147 пострадавших (56 женщин и 81 мужчина) с сочетанными и множественными повреждениями груди, осложненными и не осложненными пневмонией; возраст — от 16 до 82 лет (в среднем у женщин —  $55,1 \pm 6,5$ , у мужчин —  $48,2 \pm 3,4$  года).

В данное исследование не вошли пострадавшие, которым выполняли трахеотомию или иные операции на дыхательных путях, а использование аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ) было кратковременным, что не привело к дополнительным патогенетическим изменениям в развитии пневмонии.

Известно, что тяжесть травматического поражения головного мозга и характер коморбидной патологии очень часто обуславливают происходящие иммунные изменения и определяют исход лечения [7, 18–21]. Поэтому в исследуемые группы включены пострадавшие лишь с сотрясением головного мозга, что объективно не влияло на развитие пневмонии. Критерии исключения: наличие у пострадавших заболеваний, влияющих на иммунный статус — эндокринная, аутоиммунная, инфекционная, инфекционно-аллергическая патология, болезни печени, нервной системы и почек. Состояние сердечно-сосудистой системы у всех пострадавших было удовлетворительное, не влияло на характер исследования и полученные результаты, пострадавшие не имели принципиального различия по клиническим признакам, что и позволило получить объективные данные во время исследования. Соотношение множественной и сочетанной травмы груди, а также сочетаемость однотипных повреждений у мужчин и женщин в процентном выражении были практически одинаковы (табл. 1). К множественной и сочетанной травме груди относили множественные переломы ребер (двух и более), ключицы, а также повреждение плевры, легкого и диафрагмы. При сочетанных травмах рассматривали наличие повреждения груди с переломами костей конечностей, таза, позвоночника без сдавления спинного мозга, сотрясение головного мозга и повреждения органов брюшной полости.

Тяжесть состояния у поступивших в больницу в первые 24 часа после травмы оценивали по шкалам *ISS* — сочетанная травма, где минимальный балл составил 15, и по шкале *AIS* — множественная травма — 3 балла.

Как видно из табл. 2, большая часть пострадавших была доставлена в приемное отделение больницы в первые 6 часов от момента получения травмы. При поступлении в стационар (отделение общей реанимации, общей хирургии, травматологии и нейрохирургии) после клинического обследования им осуществляли лечение в необходимом объеме. Реанимационные мероприятия проводили по показаниям, в том числе с применением искусственной вентиляции легких

(ИВЛ) аппаратом РВ-740 в режиме CMV (в основном в течение первых 24 часов) либо вспомогательной вентиляции легких, антикоагулянтной и гормональной терапии, инфузии растворов кристаллоидов и коллоидов. Для антибиотикотерапии использовали цефалоспорины III поколения. В лечебный комплекс также включали средства, направленные на улучшение микроциркуляции, витамины, общеукрепляющие препараты, симптоматическую терапию.

Для обследования пострадавших применяли наиболее типичные, но важные методы. Кроме катанестического и клинического проводили инструментальные исследования. По показаниям пациентам осуществляли рентгенографию, МРТ и КТ, фибробронхоскопию. Внимательно изучали клинический и биохимический анализы крови.

Для анализа цитокиновых профилей были выбраны 32 пострадавших практически с одинаковыми клиническими симптомами, характером и объемом травмы, у части из которых в дальнейшем развилась посттравматическая пневмония, но других осложнений не было. Именно у них из периферической вены забирали кровь в количестве 20 мл и центрифугировали в течение 5 минут при оборотах 1500/мин для сепарации плазмы. Затем плазму в криоконтейнерах фирмы "Nunc" (Дания) с блоком емкостей по 1,8 мл замораживали при температуре  $-196^{\circ}\text{C}$  непосредственно после сепарации.

В сыворотке крови на иммуноферментном анализаторе Abbott "AXSYM<sup>mm</sup>" выявляли провоспалительные и противовоспалительные цитокины: IL-1, IL-6 и IL-10. Для этого в 1-е, 3-е, 5-е, 7-е и 9-е сутки после травмы (дни, наиболее вероятные для развития первых рентгенологических и клинических признаков пневмонии) использовали специальные наборы с тестами, отдельно для каждого больного.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью программ Microsoft Excel XP и Statistika 6. Статистическая обработка данных исследования включала создание таблиц и диаграмм, а также анализ наиболее важных показателей: среднего значения, стандартного отклонения, стандартного отклонения среднего, доверительного интервала и относительной ошибки. Сравнивали статистическую значимость различий между признаками в отдельных группах с помощью критерия Стьюдента ( $t$ ), различия считались статистически значимыми при 5% уровне значимости по таблице Стьюдента,  $p < 0,05$ . Статистическая значимость различий отсутствовала при  $p > 0,05$ .

Анализ литературных данных цитокинов IL-1, IL-6 и IL-10 [18, 22–28] позволил сформулировать основания для выбора конкретных цитокинов со свойствами, необходимыми для проведения исследования.

Быстрое реагирование и индуцирование синтеза интерлейкинов IL-1, IL-6 и IL-10 вызывает следующие реакции.

I. Усиление экспрессии интерлейкинов для формирования быстрого острофазного ответа.

II. Медиаторы раннего реагирования вызывают быструю реакцию организма.

Для составления и анализа цитокинограмм были сформированы 4 группы. Критерии включения в ту или иную группу: а) наличие либо отсутствие признаков пневмонии; б) степень тяжести пневмонии.

I — клинические признаки пневмонии отсутствуют;

II — пневмония легкой или средней степени тяжести;

Таблица 1

## Распределение больных с травмой груди

Table 1

## Distribution of patients with chest trauma

| Характер травмы                                                                                    | Женщины   | Мужчины   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|
|                                                                                                    | n (%)     | n (%)     |
| Множественная травма груди                                                                         | 22 (39,3) | 34 (42,0) |
| Сочетанная травма:                                                                                 | 34 (60,7) | 47 (58,0) |
| — груди и переломы костей конечностей                                                              | 3 (5,4)   | 5 (6,2)   |
| — груди и повреждение костей таза                                                                  | 2 (3,6)   | 2 (2,5)   |
| — груди, позвоночника и повреждение органов брюшной полости                                        | 2 (3,6)   | 2 (2,5)   |
| — груди и легкая черепно-мозговая травма (сотрясение головного мозга)                              | 14 (25)   | 19 (23,5) |
| — груди, переломы костей конечностей и легкая черепно-мозговая травма (сотрясение головного мозга) | 10 (17,9) | 15 (18,5) |
| — груди, повреждение позвоночника и легкая черепно-мозговая травма (сотрясение головного мозга)    | 3 (5,4)   | 4 (4,9)   |

Таблица 2

## Время поступления пострадавших в приемное отделение больницы от момента получения травмы

Table 2

## Time of admission of victims to the emergency room of the hospital from the moment of injury

| Время, часы | Женщины (n=56) |      | Мужчины (n=81) |      | p     |
|-------------|----------------|------|----------------|------|-------|
|             | n              | %    | n              | %    |       |
| до 6        | 42             | 75,0 | 61             | 75,3 | >0,05 |
| 6–11        | 12             | 21,4 | 17             | 21,0 | >0,05 |
| 12–23       | 1              | 1,8  | 2              | 2,5  | >0,05 |
| 24 и более  | 1              | 1,8  | 1              | 1,2  | >0,05 |

III — тяжелые пневмонии;

IV — крайне тяжелые пневмонии.

Как видно из табл. 3, содержание IL-1, IL-6, IL-10 у исследуемых пострадавших в первые 24 часа пребывания в стационаре практически мало зависело от особенностей и характера повреждений.

С целью оценки полученных результатов с помощью корреляционного анализа определена зависимость содержания интерлейкина от общего состояния пострадавших. Получены следующие данные:

— содержание IL-1 в плазме крови не влияло на общее состояние и не определяло его тяжесть; корреляционный коэффициент ( $r$ ) между ними наблюдался на достаточно низком уровне и составил всего  $-0,19$ ;

— количество IL-6 и общее состояние больных находились в прямой зависимости;  $r$  равнялся  $+0,57$ ;

— соотношение содержания IL-10 и характер общего состояния пострадавших выглядело иначе и имело обратную зависимость, при этом  $r$  составил  $-0,67$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Содержание IL-1 у исследуемых больных по группам.** В I группе в первые 9 суток наблюдалось постепенное плавное понижение его уровня, в то время как у пострадавших II–IV групп к 7-м суткам отмечали «всплеск» содержания данного показателя. В дальнейшем через 2 суток картина несколько изменилась. Во II и III группах наблюдалось понижение уровня IL-1, в то время как в IV группе тенденция к повышению содержания IL-1 продолжилась.

**Содержание IL-6 у исследуемых пострадавших по группам.** Первые 7 суток уровень содержания данного цитокина практически соответствовал аналогичным показателям IL-1 по всем четырем группам. Далее уровень содержания IL-6 у пострадавших IV группы резко увеличивался, а IL-1 оставался примерно в тех же значениях.

**Содержание IL-10 у исследуемых пострадавших по группам.** Изменения уровня этого показателя были аналогичными с показателями, полученными при оценке IL-1 и IL-6. У пострадавших I группы наблюдалось постепенное плавное понижение его содержания в плазме крови с момента поступления в стационар и до 9-х суток. У пострадавших II–III групп к 7-м суткам было выявлено повышение содержания IL-10, а 2 последующих суток уже наоборот — понижение. У пострадавших самой тяжелой группы (IV) все первые 9 суток отмечалась тенденция на повышение содержания IL-10.

Таким образом, у пострадавших I группы все 9 суток, начиная с поступления, отмечалось постепенное плавное понижение содержания как IL-1 и IL-6, так и IL-10. Динамика исследуемых показателей у пострадавших II–IV групп демонстрировала значительное

повышение их на 7-е сутки с последующим снижением в течение двух суток (кроме IV группы, в которой процесс повышения продолжался).

При обработке и анализе полученной информации мы пришли к следующему заключению: у пострадавших исследованных групп уровень интерлейкинов отличается не только по абсолютному количеству, но и по взаимоотношению между ними. Хотели бы обратить внимание на то, что после поступления пострадавших в приемное отделение и в течение первых 24 часов в I и II группах отношение содержания в плазме крови IL-1/IL-10, IL-6/IL-10 и IL-1/IL-10 оказались меньше 1,5 и 1,0 соответственно, то есть было на более низком уровне, чем в III–IV группах, в которых это соотношение было выше референсных значений. Полученные данные свидетельствуют о том, что при прогрессировании патологических процессов и утяжелении общего состояния пострадавших значения показателей IL-1/IL-10, IL-6/IL-10 становятся выше. Данный факт объясняется объективным повышением содержания IL-1 и IL-6 и показан на цитокинограммах 1–4. Интерлейкины активизируют макрофаги, фибробласты и эндотелиальные клетки, формируя гомеостаз. Во время травмы IL-1 способствует появ-

Таблица 3

**Содержание IL-1, IL-6, IL-10 (пг/мл) в плазме крови в зависимости от тяжести общего состояния пострадавшего с учетом классификации К.Г. Никулина и Л.И. Дворецкого [19]**

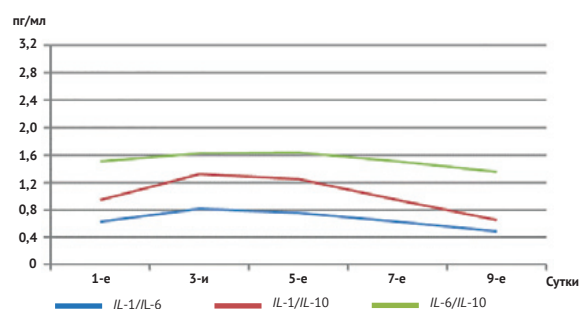
Table 3

**The content of IL-1, IL-6, IL-10 (pg/ml) in blood plasma, depending on the severity of the general condition of the victim, taking into account the classification of K.G. Nikulin, L.I. Dvoretzky [19]**

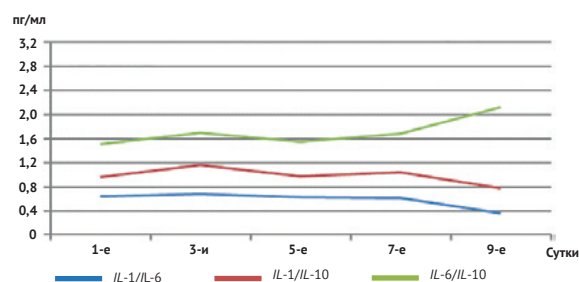
| Группа, тяжесть пневмонии                     | n  | IL-1                             | IL-6                                | IL-10                               | Баллы (SOFA)                  |
|-----------------------------------------------|----|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Группа I, без пневмонии                       | 10 | 106,5 <sup>3</sup> (99,5; 111,8) | 165,2 <sup>2,3</sup> (160,5; 171,7) | 110,2 <sup>2,3</sup> (107,5; 115,7) | 0 <sup>1,2,3</sup> (0; 1,0)   |
| Группа II, легкая и средняя степень пневмонии | 14 | 105,8 <sup>3</sup> (98,4; 110,4) | 167,6 <sup>2,3</sup> (160,4; 171,3) | 110,6 <sup>2,3</sup> (102,5; 115,5) | 2,0 <sup>2,3</sup> (1,0; 3,0) |
| Группа III, тяжелая степень пневмонии         | 5  | 97,8 <sup>3</sup> (96,9; 103,8)  | 177,8 (177,3; 183,7)                | 84,2 (79,8; 84,6)                   | 4,0 (3,0; 5,0)                |
| Группа IV, очень тяжелая степень пневмонии    | 3  | 91,7 (90,9; 94,9)                | 187,3 (182,8; 193,7)                | 79,7 (77,7; 84,1)                   | 5,0 (4,0; 5,0)                |

Примечания: <sup>1</sup> –  $pu \leq 0,05$  по сравнению с тем же показателем в группе II; <sup>2</sup> –  $pu \leq 0,05$  по сравнению с тем же показателем в группе III; <sup>3</sup> –  $pu \leq 0,05$  по сравнению с тем же показателем в группе IV

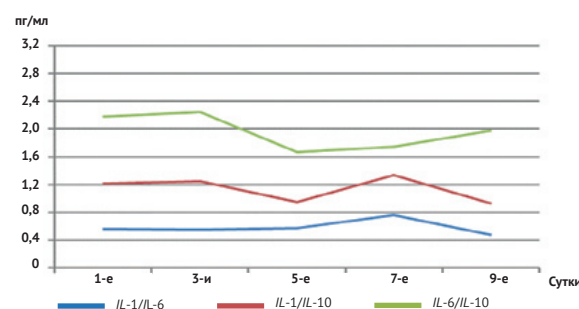
Notes: <sup>1</sup> –  $pu \leq 0,05$  compared to the same indicator in group II; <sup>2</sup> –  $pu \leq 0,05$  compared to the same indicator in group III; <sup>3</sup> –  $pu \leq 0,05$  compared to the same indicator in group IV



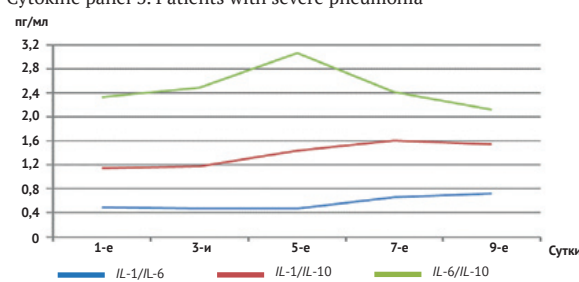
Цитокинограмма 1. Пострадавшие без пневмонии  
Cytokine panel 1. Patients without pneumonia



Цитокинограмма 2. Пострадавшие с легкой и средней степенью пневмонии  
Cytokine panel 2. Patients with mild and moderate pneumonia



Цитокинограмма 3. Пострадавшие с тяжелой степенью пневмонии  
Cytokine panel 3. Patients with severe pneumonia



Цитокинограмма 4. Пострадавшие с крайне тяжелой степенью пневмонии  
Cytokine panel 4. Patients with extremely severe form of pneumonia

лению фибробластного и тромбоцитарного факторов роста, IL-6 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) [7, 20, 29]. Последние вместе с трансформирующим фактором роста способствуют увеличению локального содержания и, соответственно — разрастанию эндотелиальных клеток и фибробластов в поврежденной области [30]. Интерлейкин в свою очередь участвует в синтезировании и появлении других представите-

лей цитокинового ряда. Таким образом, в организме наблюдается серия взаимозависимых биохимических ответов на травматическое состояние, причем увеличивается количество других цитокинов и клеток [31].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Патологические состояния проявляются в том числе и воспалительным ответом, при котором выявляется

Таблица 4

**Содержание IL-1 (пг/мл) у наблюдаемых пострадавших в различные временные периоды после поступления в стационар [Me (25%; 75%)] при средних значениях 30,0 пг/мл в норме**

Table 4

**The content of IL-1 (pg/ml) in the observed victims at different time periods after admission to the hospital [Me (25%; 75%)] with mean values of 30.0 pg/ml as normal**

| Тяжесть пневмонии                  | Вид травмы         | Сутки от момента получения травмы |                      |                    |                      |                      |
|------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|----------------------|--------------------|----------------------|----------------------|
|                                    |                    | 1-е                               | 3-и                  | 5-е                | 7-е                  | 9-е                  |
| Без пневмонии                      | Сочетанная, n=5    | 111,8* (108,3; 112,0)             | 104,6 (103,5; 107,7) | 81,8 (78,2; 87,5)  | 67,5 (66,2; 69,4)    | 58,7 (58,0; 60,2)    |
|                                    | Множественная, n=5 | 99,5 (97,3; 105,7)                | 100,2 (98,2; 102,8)  | 84,1 (82,7; 84,3)  | 72,1 (71,1; 72,4)    | 61,4 (59,7; 65,9)    |
| Легкая и средняя степень пневмонии | Сочетанная, n=8    | 109,6* (105,8; 112,6)             | 102,6 (99,8; 108,8)  | 82,7 (75,4; 88,7)  | 148,5 (140,4; 151,9) | 69,2 (65,2; 73,4)    |
|                                    | Множественная, n=6 | 100,5 (96,7; 103,7)               | 100,6 (99,2; 107,1)  | 82,8 (78,6; 89,1)  | 146,0 (137,9; 157,7) | 71,4 (69,9; 77,7)    |
| Тяжелая степень пневмонии          | Сочетанная, n=3    | 103,8 (96,6; 108,9)               | 98,5 (92,8; 105,7)   | 99,8 (90,7; 100,1) | 140,7 (139,4; 143,4) | 87,6 (80,9; 91,5)    |
|                                    | Множественная, n=2 | 96,8 (95,8; 97,8)                 | 94,2 (90,7; 97,8)    | 93,7 (92,6; 94,6)  | 144,4 (137,5; 151,2) | 80,7 (79,7; 81,7)    |
| Очень тяжелая степень пневмонии    | Сочетанная, n=2    | 92,9 (90,9; 94,9)                 | 88,2 (81,1; 95,2)    | 91,1 (83,9; 138,0) | 138,0 (134,5; 141,5) | 153,1 (150,7; 155,5) |
|                                    | Множественная, n=1 | 91,7                              | 86,9                 | 90,7               | 130,3                | 151,2                |

Примечание: \* —  $p \leq 0,05$  при сравнении с показателем в тот же период наблюдения у пострадавших с множественной травмой

Notes: \* —  $p \leq 0,05$  compared with the indicator in the same follow-up period in patients with multiple trauma

Таблица 5

**Содержание IL-6 (пг/мл) у наблюдавшихся пострадавших в различные временные периоды после поступления в стационар [Me (25%; 75%)] при средних значениях 50,0 пг/мл в норме**

Table 5

**The content of IL-6 (pg/ml) in the observed victims at different time periods after admission to the hospital [Me (25%; 75%)] with mean values of 50.0 pg/ml as normal**

| Тяжесть пневмонии                  | Вид травмы         | Сутки от момента получения травмы |                      |                      |                      |                      |
|------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                                    |                    | 1-е                               | 3-и                  | 5-е                  | 7-е                  | 9-е                  |
| Без пневмонии                      | Сочетанная, n=5    | 171,7 (166,8; 174,1)              | 165,6 (158,8; 67,6)  | 150,9 (147,1; 153,7) | 138,8 (136,7; 139)   | 124,5 (112,8; 125,0) |
|                                    | Множественная, n=5 | 162,5 (160,5; 163,5)              | 158,3 (157,8; 159)   | 145,5 (142,0; 147,7) | 133,5 (132,5; 138,1) | 117,5 (114,7; 126,1) |
| Легкая и средняя степень пневмонии | Сочетанная, n=8    | 168,6 (157,4; 171,5)              | 161,4 (148,6; 167,3) | 147,8 (141,2; 156,2) | 188,6 (180,8; 190,2) | 176,0 (166,9; 181,0) |
|                                    | Множественная, n=6 | 166,1 (161,2; 171,3)              | 160,5 (152,5; 166,8) | 152,9 (149,1; 154,3) | 182,0 (180,8; 190,5) | 170,3 (168,2; 173,4) |
| Тяжелая степень пневмонии          | Сочетанная, n=3    | 177,3 (172,6; 183,7)              | 174,2 (148,6; 178,5) | 167,7 (160,7; 172,1) | 184,8 (179,3; 191,7) | 179,7 (171,9; 185,7) |
|                                    | Множественная, n=2 | 183,4 (177,8; 189,0)              | 177,5 (172,4; 182,6) | 199,1 (165,1; 174,3) | 187,3 (185,7; 188,9) | 181,2 (177,7; 184,7) |
| Очень тяжелая степень пневмонии    | Сочетанная, n=2    | 185,0 (182,8; 187,3)              | 183,4 (181,2; 185,6) | 191,6 (189,4; 193,8) | 204,9 (204,7; 205,1) | 208,0 (207,5; 208,6) |
|                                    | Множественная, n=1 | 193,7                             | 192,6                | 199,1                | 201,7                | 210,2                |

Таблица 6

**Содержание IL-10 (пг/мл) у наблюдавшихся больных в различные временные периоды после поступления в стационар [Me (25%; 75%)] при средних значениях 18,0 пг/мл в норме**

Table 6

**The content of IL-10 (pg/ml) in the observed patients at different time periods after admission to the hospital [Me (25%; 75%)] with mean values of 18.0 pg/ml as normal**

| Тяжесть пневмонии                  | Вид травмы         | Сутки от момента получения травмы |                     |                     |                      |                    |
|------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|--------------------|
|                                    |                    | 1-е                               | 3-и                 | 5-е                 | 7-е                  | 9-е                |
| Без пневмонии                      | Сочетанная, n=5    | 112,8 (110,7; 115,7)              | 98,8 (96,7; 100,7)  | 92,8 (88,7; 94,6)   | 88,3 (80,9; 88,9)    | 80,2 (75,7; 82,9)  |
|                                    | Множественная, n=5 | 107,7 (107,5; 109,7)              | 101,5 (91,7; 102,2) | 94,7 (87,7; 95,6)   | 86,7 (82,3; 87,1)    | 81,1 (79,5; 81,8)  |
| Легкая и средняя степень пневмонии | Сочетанная, n=8    | 112,6 (109,3; 117,8)              | 98,4 (95,0; 105,4)  | 90,1 (89,2; 108,1)  | 107,9 (98,0; 113,1)  | 89,8 (87,2; 94,5)  |
|                                    | Множественная, n=6 | 105,7 (99,6; 110,1)               | 95,3 (89,7; 99,7)   | 89,6 (84,5; 93,8)   | 103,4 (98,7; 112,8)  | 90,2 (85,9; 92,7)  |
| Тяжелая степень пневмонии          | Сочетанная, n=3    | 84,6 (79,8; 87,0)                 | 80,8 (71,2; 81,4)   | 104,6 (93,4; 108,1) | 105,5 (98,0; 109,8)  | 88,7 (87,6; 97,7)  |
|                                    | Множественная, n=2 | 81,7 (79,2; 84,2)                 | 78,8 (78,7; 78,8)   | 100,1 (99,7; 100,5) | 109,4 (108,2; 110,7) | 90,4 (90,2; 90,6)  |
| Очень тяжелая степень пневмонии    | Сочетанная, n=2    | 80,9 (77,7; 84,1)                 | 74,2 (71,4; 76,9)   | 65,7 (63,7; 67,7)   | 83,6 (81,4; 85,7)    | 98,4 (95,9; 100,9) |
|                                    | Множественная, n=1 | 79,7                              | 76,8                | 59,0                | 86,5                 | 98,7               |

превышение продуцирования будущих нейротоксичных медиаторов, гиперколичества *IL-1* и других провоспалительных цитокинов. Последние принимают непосредственное участие в системных и локальных изменениях. В течение этого процесса также формируется снижение числа противовоспалительных цитокинов (*IL-10* и др.) и нейротрофических факторов, отвечающих за характер и проявления воспаления, уменьшение выработки количества провоспалительных цитокинов. Таким образом обеспечивается контроль тяжести повреждения тканей. Одним из основных качеств *IL-1* является возможность положительного влияния на разрастание антигенчувствительных *T*-лимфоцитов. В то же время *IL-1* не считается фактором роста *T*-лимфоцитов. Он индуцирует синтез *IL-2* и *IL-4*, которые относятся к факторам роста, выделяемыми *T-helper (Th)* [25–28, 32, 33].

При этом *IL-1* увеличивает контрастность рецепторов к *IL-2* и *IL-4*, формируя предпосылки аутокринной коррективки разрастания *T-helper*. Последние, выделяющие *IL-4*, максимально динамично активизируют продукцию *IL-1*.

*IL-1*, кроме принадлежности к специальному иммунному реагированию, является к тому же одним из основных факторов, который отвечает за формирование двух неспецифических моделей защиты — локального воспаления и острофазной реакции организма в целом при его поражении инфекцией [23–28, 33–37].

*IL-6* является одним из самых действенных цитокинов, которые формируют и осуществляют воспалительный процесс и иммунную реакцию. Это объясняется наличием у него большего числа целей биотехнологического действия и клеточных источников продукции.

Последними могут быть несколько видов клеток: кератиноциты, фибробласты, моноциты-макрофаги, лимфоциты *T-helper* и эндотелиальные клетки [23, 38].

Разные факторы, вирусы, бактерии, влияя на клетки, формируют условия для быстрого синтеза *IL-6*. Активный и характерный ответ на все данные внутренние и внешние агенты позволяет предположить, что *IL-6* является представителем группы ранних медиаторов. Эта его особенность играет большую роль в активном реагировании организма в целом на появление патологических агентов или после тканевых повреждений.

Набор медико-биологических эффектов *IL-6* вполне разнообразен и проявляется не в избыточном разрастании клеток для предполагаемых целей, а в возможности дифференцирования их на последних этапах развития. В качестве такого фактора *IL-6* участвует в трансформации антисупрессоров антигенспецифических цитотоксических лейкоцитов в законченные эффекторы клеточного лизиса. Дифференцирующие возможности *IL-6* имеют некоторое отношение и к *B*-клеткам. В то же время отсутствие стимулирующих свойств для разрастания не мешает ему активно участвовать в подготовке к синтезированию и трансформации антител клеток в энергичные их производители [22, 24–30, 35, 39].

Характерные особенности *IL-6* позволяют включить этот цитокин в разряд основных внутренних контролеров воспалительных реакций и иммунных ответов в организме.

*IL-10* несет в себе яркие противовоспалительные характеристики, в том числе в борьбе с лихорадочным

состоянием воспроизводится *T*-клетками и является практически прямым антагонистом провоспалительных цитокинов (в нашем исследовании — *IL-1* и *IL-6*). Он уничтожает их производные, происходит реактивное разрастание *T*-клеток на антигены. Также одним из основных его свойств считается возможность подавлять выделение активизированными моноцитами *TNF*- (лейкоцитарный интерферон) и *IL-1b* и *IL-6*. При этом в это же время *IL-10* имеет свойство улучшать синтезирование иммуноглобулина *IgE*. Суммарно все эти возможности стимулируют формирование иммунного ответа по гуморальному типу [22, 40].

При анализе полученных данных мы пришли к мнению о том, что содержание *IL-6* и *IL-10* зависит от степени тяжести заболевания у пострадавших и имеет важное диагностическое значение, в то время как содержание *IL-1* имеют совсем незначительную вариабельность и практически не отличается от константы. Это подтверждает актуальность сравнительного иммуноферментного анализа и по различным другим источникам [7, 15–17, 20–31, 33, 35–37, 41–44], что показывает, несомненно, интерес к поиску новых подходов прогнозирования осложнений, возможности профилактики и проведения своевременной адекватной терапии (иммунокоррекции) посттравматических осложнений и подтверждает смысловую нагрузку интерлейкинов для клинического исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение и оценка иммунных возможностей организма в комплексе с проведением у пострадавших с множественной и сочетанной травмой ранее принятых и положительно зарекомендовавших клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования позволяют предположить, что появление первых признаков пневмонии совпадает с изменением содержания интерлейкинов в крови (смотри цитокинограммы) на 3-и–5-е сутки, что сопоставимо с шоковым состоянием пострадавшего и сопровождается формированием цитокинового каскада, а это, несмотря на относительно небольшое количество наблюдений, все же может способствовать диагностике пневмонии на ранних стадиях и своевременному назначению соответствующей терапии.

Иммунная реакция организма начинается в первые часы после повреждения. Однако изменения показателей интерлейкинов появляются к 3–5-м суткам.

При положительной динамике травматической болезни в первые сутки у пострадавших значительно увеличивается содержание *IL-1* и *IL-10*, в то время как показатели *IL-6* повышаются более медленно. Были выявлены следующие зависимости: *IL-1/IL-10* <1,0; *IL-6/IL-10* <1,5. При отрицательной динамике патологических изменений в тот же временной промежуток наблюдалась обратная картина: достаточно заметное увеличение уровня *IL-6* и незначительное — *IL-1* и *IL-10*. Соотношения выглядели следующим образом: *IL-1/IL-10* >1,0; *IL-6/IL-10* >1,5.

Таким образом, результаты, полученные при сравнительном исследовании содержания про- и противовоспалительных цитокинов (*IL-1*, *IL-6* и *IL-10*) в сыворотке крови, показали, что определение спектра цитокинов в периферической крови, по нашему мнению, является перспективным и может быть ключевым маркером раннего выявления воспаления, оно необходимо и высокоинформативно для иммунофер-

ментного мониторинга посттравматического периода в разные временные промежутки. Также хотелось бы отметить, что своевременное составление и анализ цитокинограмм позволяет улучшить диагностику и прогнозирование развития посттравматической пневмонии у больных с множественными и сочетанными повреждениями груди, оптимизировать и провести адекватные лечебные мероприятия. Полученные данные позволяют более детально разработать программу иммунокоррекции у этой категории больных для профилактики посттравматических осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. В раннем посттравматическом периоде у больных с травмой грудной клетки происходит резкое увеличение продукции про- и противовоспалительных цитокинов, что является неспецифической реакцией организма на повреждение.

2. Продукция про- и противовоспалительных цитокинов при неосложненном течении посттравматичес-

кого периода к 9-м суткам имеет тенденцию к нормализации. При возникновении пневмонии содержание всех цитокинов повторно увеличивается к 5–7-м суткам и имеет тенденцию к нормализации после 9-х суток у всех больных, кроме больных с крайне тяжелой пневмонией. У больных с крайне тяжелой пневмонией содержание всех цитокинов продолжает возрастать.

3. Продукция про- и противовоспалительных цитокинов в первые сутки посттравматического периода предопределяет тяжесть последующих гнойно-септических осложнений. По мере утяжеления в дальнейшем возникающей пневмонии продукция противовоспалительного цитокина *IL-10* становится статистически значимо ниже, составляя 72,3% ( $p < 0,05$ ) от уровня *IL-10* у больных без развития в дальнейшем пневмонии. Продукция провоспалительного интерлейкина *IL-1* составляет 86,1% ( $p < 0,05$ , статистически значимо), а продукция провоспалительного интерлейкина *IL-6* возрастает, составляя 113,4% ( $p < 0,05$ ) в 1-е сутки.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Хромов Б.М. *Первая помощь при травмах и транспортировка пострадавших*. Ленинград: Медицина. Ленингр. отд-ние; 1969.
- Бондаренко С.Е., Филиппенко В.А., Леонтьева Ф.С., Танькут В.А., Жигун А.И., Аконджом М. Биохимические и иммунологические маркеры у больных с посттравматическим асептическим некрозом головки бедренной кости и застарелыми переломами в тазобедренном суставе. *Травма*. 2016;17(4):79–85. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.4.17.2016.77495>
- Chiu JF, Lan SJ, Yang CY, Wang PW, Yao WJ, Su LH, et al. Long-term vegetarian diet and bone mineral density in postmenopausal Taiwanese women. *Calcif Tissue Int*. 1997 Mar;60(3):245–249. PMID: 9069160 <https://doi.org/10.1007/pl00005812>.
- Zou W., Restifo N.P. T(H)17 cells in tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2010 Apr;10(4):248–256. PMID: 20336152. <https://doi.org/10.1038/nri2742>.
- Kim M-H, Choi M-K, Sung C-J. Bone mineral density of Korean postmenopausal women is similar between vegetarians and nonvegetarians. *Nutr Res*. 2007;27:612–617. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2007.07.006>
- Котельникова Г.П., Миронова С.П. (ред). *Травматология. Национальное руководство: краткое издание*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
- Kaur M. Prevalence and associated risk factors of osteoporosis in postmenopausal women in North India. *Mal J Nutr*. 2013;19(3):285–292.
- Соколов В.А. *Дорожно-транспортные травмы*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
- Barr SI, Prior JC, Janelle KC, Lentle BC. Spinal bone mineral density in premenopausal vegetarian and nonvegetarian women: cross-sectional and prospective comparisons. *J Am Diet Assoc*. 1998 Jul;98(7):760–765. PMID: 9664916 [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(98\)00172-2](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(98)00172-2).
- Lau EM, Kwok T, Woo J, Ho SC. Bone mineral density in Chinese elderly female vegetarians, vegans, lacto-vegetarians and omnivores. *Eur J Clin Nutr*. 1998 Jan;52(1):60–64. PMID: 9481534 <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600516>.
- Outila TA, Kärkkäinen MU, Seppänen RH, Lamberg-Allardt CJ. Dietary intake of vitamin D in premenopausal, healthy vegans was insufficient to maintain concentrations of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone within normal ranges during the winter in Finland. *J Am Diet Assoc*. 2000 Apr;100(4):434–41. PMID: 10767899 [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(00\)00134-6](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(00)00134-6).
- Siani V, Mohamed EI, Maiolo C, Di Daniele N, Ratiu A, Leonardi A, et al. Body composition analysis for healthy Italian vegetarians. *Comparative Study Acta Diabetol*. 2003 Oct;40 Suppl 1:S297–298. PMID: 14618498. <https://doi.org/10.1007/s00592-003-0091-1>.
- Fontana L, Shew JL, Holloszy JO, Villareal DT. Low bone mass in subjects on a long-term raw vegetarian diet. *Arch Intern Med*. 2005 Mar 28;165(6):684–689. PMID: 15795346. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.6.684>.
- Wang YF, Chiu JS, Chuang MH, Chiu JE, Lin CL. Bone mineral density of vegetarian and non-vegetarian adults in Taiwan. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17(1):101–106. PMID: 18364334
- Ho-Pham LT, Nguyen PLT, Le TTT, Doan TAT, Tran NT, Le TA, et al. Veganism, bone mineral density, and body composition: a study in Buddhist nuns. *Osteoporos Int*. 2009 Dec;20(12):2087–2093. PMID: 19350341 <https://doi.org/10.1007/s00198-009-0916-z>. Epub 2009 Apr 7.
- Победенный А.Л. Цитокиновый спектр сыворотки крови у пациентов с черепно-мозговой травмой в послеоперационном периоде. *Журнал клинических и экспериментальных медицинских исследований*. 2013;1(1):97–99
- Ананченко В.Г., Ваколюк Р.М., Василенко В.В., Виноградов Д.Л., Грязнова Н.А., Дворецкий Л.И.; Дворецкий Л. И. (ред.). *Внутренние болезни: руководство к практическим занятиям по госпитальной терапии: учебное пособие*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
- Шиганова А.М., Выжигина М.А., Бунятян К.А., Инвиева Е.В., Винницкий Л.И., Балаян О.В. и др. Роль иммунного мониторинга при обширных резекциях печени с позиций особенностей операционной травмы и уровня анестезиологической защиты. *Анестезиология и реаниматология*. 2013;2:30–34.
- Дворецкий Л.И. Пневмонии. *РМЖ*. 1996;4(11):1.
- Li Y-M, Liu S-H. Estimation of the 10-year probability of osteoporotic fracture in postmenopausal Taiwanese women with FRAX. *Tzu Chi Med J*. 2010;22(1):29–35. [https://doi.org/10.1016/S1016-3190\(10\)60032-8](https://doi.org/10.1016/S1016-3190(10)60032-8)
- Knurick JR, Johnston CS, Wherry SJ, Aguayo I. Comparison of correlates of bone mineral density in individuals adhering to lacto-ovo, vegan, or omnivore diets: a cross-sectional investigation. *Nutrients*. 2015 May 11;7(5):3416–3426. PMID: 25970147 <https://doi.org/10.3390/nu7053416>
- Дюкарев В.В., Юдина С.М., Королев А.Г. Особенности цитокинового профиля сыворотки крови и ликвора у больных с черепно-мозговой травмой. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2018;(3):27–32. <https://doi.org/10.14427/jipai.2018.3.27>
- Dash N, Kushwaha A. Stress fractures—a prospective study amongst recruits. *Med J Armed Forces India*. 2012 Apr;68(2):118–122. PMID: 24669048 [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(12\)60021-5](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(12)60021-5). Epub 2012 Apr 21.
- Lousuebsakul-Matthews V, Thorpe DL, Knutsen R, Beeson WL, Fraser GE, Knutsen SF. Legumes and meat analogues consumption are associated with hip fracture risk independently of meat intake among Caucasian men and women: the Adventist Health Study-2. *Public Health Nutr*. 2014;17(10):2333–2343. PMID: 24103482 <https://doi.org/10.1017/S1368980013002693>
- Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J*. 2007 Aug;83(982):509–517. PMID: 17675543 <https://doi.org/10.1136/pgmj.2007.057505>.
- National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. *Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*. 2017. Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessmenttools>. (Accessed April 5, 2021).
- Ambroszkiewicz J, Klemarczyk W, Gajewska J, Chelchowska M, Franek E, Laskowska-Klita T. The influence of vegan diet on bone mineral density and biochemical bone turnover markers. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2010;16(3):201–204. PMID: 21092700
- Bobić J, Cvjetić S, Barić IC, Satalić Z. Personality traits, motivation and bone health in vegetarians. *Coll Antropol*. 2012 Sep;36(3):795–800. PMID: 23213935
- Krivosíková Z, Krajčovicová-Kudláčková M, Spustová V, Stefková K, Valachovicová M, Blazíček P, et al. The association between high plasma homocysteine levels and lower bone mineral density in Slovak women: the impact of vegetarian diet. *Eur J Nutr*. 2010 Apr;49(3):147–153. PMID: 19809862 <https://doi.org/10.1007/s00394-009-0059-1>. Epub 2009 Oct 7.
- Шестерня Н.А., Иванников С.В., Тарасов Д.А. *Плазменная коагуляция в травматологии и ортопедии*. Москва: Бином. Лаборатория знаний, 2015.

31. Кудлай Д.А., Ефремов А.В., Начаров Ю.В., Самсонова Е.Н. Особенности динамики содержания провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6 и интерферона- $\gamma$  в сыворотке крови больных с сочетанной и множественной травмой, сопровождающейся рабдомиолизом. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2007;1(17):49–52.
32. Жаркова И.В., Кабириова М.Ф., Герасимова Л.П., Когина Э.Н. Локальный цитокиновый статус пациентов с хронической механической травмой слизистой оболочки рта, страдающих сахарным диабетом 1 типа. *Проблемы стоматологии*. 2018;14(1):16–18. <https://doi.org/10.24411/2077-7566-2018-00003>
33. Leung SS, Lee RH, Sung RY, Luo HY, Kam CW, Yuen MP, et al. Growth and nutrition of Chinese vegetarian children in Hong Kong. *J Paediatr Child Health*. 2001 Jun;37(3):247–253. PMID: 11468039 <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2001.00647.x>.
34. Saxena A., Khosraviani S., Noel S., Mohan D., Donner T., Rahim A., et al. Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. *Cytokine*. 2015;74(1):27–34. PMID: 25481648. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2014.10.031>.
38. Zhou L., Ivanov I.I., Spolski R., Min R., Shenderov K., Egawa T., et al. LittmanIL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol*. 2007;8(9):967–974. PMID: 17581537 <https://doi.org/10.1038/ni1488>.
39. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295. PMID: 25190079. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
41. Zenewicz L.A., Yancopoulos G.D., Valenzuela D.M., Murphy A.J., Karow M., Flavell R.A. Interleukin-22 but not interleukin-17 provides protection to hepatocytes during acute liver inflammation. *Immunity*. 2007;27(4):647–659. PMID: 17919941. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.07.023>.
40. Hangody L, Vársárhelyi G, Hangody LR, Sükösd Z, Tibay G, Bartha L, et al. Autologous osteochondral grafting-technique and long-term results. *Injury*. 2008 Apr;39 Suppl 1:S32–39. PMID: 18313470. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2008.01.041>.
35. Thorpe DL, Knutsen SF, Beeson WL, Rajaram S, Fraser GE. Effects of meat consumption and vegetarian diet on risk of wrist fracture over 25 years in a cohort of peri- and postmenopausal women. *Public Health Nutr*. 2008 Jun;11(6):564–572. Epub 2007 Aug 9. PMID: 17686206 <https://doi.org/10.1017/S1368980007000808>
36. Haroon NN, Marwaha RK, Godbole MM, Gupta SK. Role of B12 and homocysteine status in determining BMD and bone turnover in young Indians. *J Clin Densitom*. Jul–Sep 2012;15(3):366–373. PMID: 22521537 <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.01.006>. Epub 2012 Apr 20.
37. Kim SY, Kim HH, Nam CM, Kim HC, Suh I, Kang YB. Association of estrogen receptor-alpha gene polymorphism with pathogenesis of osteoporosis in Korean vegetarian men. *Med Princ Pract*. 2010;19(3):200–205. PMID: 20357503 <https://doi.org/10.1159/000285288>. Epub 2010 Mar 29.
42. Hunt IF. Bone mineral content in postmenopausal vegetarians and omnivores. *Adv Nutr Res*. 1994;9:245–255. PMID: 7747669 [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9092-4\\_14](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9092-4_14).
43. Mangels AR. Bone nutrients for vegetarians. *Am J Clin Nutr*. 2014 Jul;100 Suppl 1:469S–475S. PMID: 24898231 <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071423>.
44. New SA. Do vegetarians have a normal bone mass? *Osteoporos Int*. 2004 Sep;15(9):679–688. PMID: 15258721 <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1647-9>. Epub 2004 Jul 16.

## REFERENCES

1. Khromov BM. Pervaya pomoshch' pri travmakh i transportirovka postradavshikh. Leningrad: Meditsina. Leningr. otd-nie Publ., 1969. (in Russ.).
2. Bondarenko SE, Filippenko VA, Leontieva FS, Tankut VO, Zhygun AI, Akondjom M. Biochemical and Immunological Markers in Patients with Posttraumatic Avascular Necrosis of the Femoral Head and Extend Fracture-Dislocation of the Hip. *Trauma*. 2016;17(4):79–85 (in Russ.) <https://doi.org/10.22141/1608-1706.4.17.2016.77495>
3. Chiu JF, Lan SJ, Yang CY, Wang PW, Yao WJ, Su LH, et al. Long-term vegetarian diet and bone mineral density in postmenopausal Taiwanese women. *Calcif Tissue Int*. 1997 Mar;60(3):245–249. PMID: 9069160 <https://doi.org/10.1007/pl00005812>.
4. Zou W., Restifo N.P. T(H)17 cells in tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2010 Apr;10(4):248–256. PMID: 20336152. <https://doi.org/10.1038/nri2742>.
5. Kim M-H, Choi M-K, Sung C-J. Bone mineral density of Korean postmenopausal women is similar between vegetarians and nonvegetarians. *Nutr Res*. 2007;27:612–617. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2007.07.006>
6. Kotelnikov GP, Mironov SP (eds). *Travmatologiya*. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2017. (in Russ.).
7. Kaur M. Prevalence and associated risk factors of osteoporosis in postmenopausal women in North India. *Mal J Nutr*. 2013;19(3):285–292.
8. Sokolov VA. Dorozhno-transportnye travmy. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2009. (in Russ.).
9. Barr SI, Prior JC, Janelle KC, Lentle BC. Spinal bone mineral density in premenopausal vegetarian and nonvegetarian women: cross-sectional and prospective comparisons. *J Am Diet Assoc*. 1998 Jul;98(7):760–765. PMID: 9664916 [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(98\)00172-2](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(98)00172-2).
10. Lau EM, Kwok T, Woo J, Ho SC. Bone mineral density in Chinese elderly female vegetarians, vegans, lacto-vegetarians and omnivores. *Eur J Clin Nutr*. 1998 Jan;52(1):60–64. PMID: 9481534 <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600516>.
11. Outila TA, Kärkkäinen MU, Seppänen RH, Lamberg-Allardt CJ. Dietary intake of vitamin D in premenopausal, healthy vegans was insufficient to maintain concentrations of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone within normal ranges during the winter in Finland. *J Am Diet Assoc*. 2000 Apr;100(4):434–441. PMID: 10767899 [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(00\)00134-6](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(00)00134-6).
12. Siani V, Mohamed EI, Maiolo C, Di Daniele N, Ratiu A, Leonardi A, et al. Body composition analysis for healthy Italian vegetarians. *Comparative Study Acta Diabetol*. 2003 Oct;40 Suppl 1:S297–298. PMID: 14618498. <https://doi.org/10.1007/s00592-003-0091-1>.
13. Fontana L, Shew JL, Holloszy JO, Villareal DT. Low bone mass in subjects on a long-term raw vegetarian diet. *Arch Intern Med*. 2005 Mar 28;165(6):684–689. PMID: 15795346. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.6.684>.
14. Wang YF, Chiu JS, Chuang MH, Chiu JE, Lin CL. Bone mineral density of vegetarian and non-vegetarian adults in Taiwan. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17(1):101–106. PMID: 18364334
15. Ho-Pham LT, Nguyen PLT, Le TTT, Doan TAT, Tran NT, Le TA, et al. Veganism, bone mineral density, and body composition: a study in Buddhist nuns. *Osteoporos Int*. 2009 Dec;20(12):2087–2093. PMID: 19350341 <https://doi.org/10.1007/s00198-009-0916-z>. Epub 2009 Apr 7.
16. Pobedenniy AL. Content of Cytokine in Serum of the Patients with Traumatic Brain Injury During Postoperative Period. *Journal of Clinical and Experimental Medical Research*. 2013;1(1):97–99 (in Russ.).
17. Ananchenko VG, Vakolyuk RM, Vasilenko VV, Vinogradov DL, Gryaznova NA, Dvoretzkiy LI; Dvoretzkiy LI. (ed.). *Vnutrennie bolezni: rukovodstvo k prakticheskim zanyatiyam po gospi'tal'noy terapii*. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2010. (in Russ.).
18. Shiganova AM, Vyzhigina MA, Bunatyana KA, Inviyaeva EV, Vinnitskiy LI, Balayan OV, et al. The Role of Immune Monitoring in Major Liver Resections from the Position of the Operative Trauma and Anaesthesia Protection. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2013;2: 30–34. (in Russ.).
19. Dvoretzkiy LI. Pnevmonii. *RMJ*. 1996; 4(11):1. (in Russ.).
20. Li Y-M, Liu S-H. Estimation of the 10-year probability of osteoporotic fracture in postmenopausal Taiwanese women with FRAX. *Tzu Chi Med J*. 2010;22(1):29–35. [https://doi.org/10.1016/S1016-5190\(10\)60032-8](https://doi.org/10.1016/S1016-5190(10)60032-8)
21. Knurik JR, Johnston CS, Wherry SJ, Aguayo I. Comparison of correlates of bone mineral density in individuals adhering to lacto-ovo, vegan, or omnivore diets: a cross-sectional investigation. *Nutrients*. 2015 May 11;7(5):3416–3426. PMID: 25970147 <https://doi.org/10.3390/nu7053416>
22. Dyukarev VV, Yudina SM, Korolev AG. Immunopathology, allergology, infectology 2018; (3):27–32. (in Russ.) <https://doi.org/10.14427/jipai.2018.3.27>
23. Dash N, Kushwaha A. Stress fractures-a prospective study amongst recruits. *Med J Armed Forces India*. 2012 Apr;68(2):118–122. PMID: 24669048 [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(12\)60021-5](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(12)60021-5). Epub 2012 Apr 21.
24. Lousuebsakul-Matthews V, Thorpe DL, Knutsen R, Beeson WL, Fraser GE, Knutsen SF. Legumes and meat analogues consumption are associated with hip fracture risk independently of meat intake among Caucasian men and women: the Adventist Health Study-2. *Public Health Nutr*. 2014;17(10):2333–2343. PMID: 24103482 <https://doi.org/10.1017/S1368980013002693>
25. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J*. 2007 Aug;83(982):509–517. PMID: 17675543 <https://doi.org/10.1136/pgmj.2007.057505>.
26. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. *Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*. 2017. Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessmenttools>. (Accessed April 5, 2021).
27. Ambroszkiewicz J, Klemarczyk W, Gajewska J, Chełchowska M, Franek E, Laskowska-Kłita T. The influence of vegan diet on bone mineral density and biochemical bone turnover markers. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2010;16(3):201–204. PMID: 21092700
28. Bobić J, Cvijetić S, Barić IC, Satalić Z. Personality traits, motivation and bone health in vegetarians. *Coll Antropol*. 2012 Sep;36(3):795–800. PMID: 23213935
29. Krivosíková Z, Krajčovicová-Kudláčková M, Spustová V, Stefková K, Valachovicová M, Blazíček P, et al. The association between high plasma homocysteine levels and lower bone mineral density in Slovak women: the impact of vegetarian diet. *Eur J Nutr*. 2010 Apr;49(3):147–153. PMID: 19809862 <https://doi.org/10.1007/s00394-009-0059-1>. Epub 2009 Oct 7.

30. Shesternya NA, Ivannikov SV, Tarasov DA. Plazmennaya koagulyatsiya v travmatologii i ortopedii. Moscow: Binom. *Laboratoriya znaniy Publ.*, 2015. (in Russ.).
31. Kudlay DA, Efremov AV, Nacharov YuV, Samsonova EN. Osobennosti dinamiki soderzhaniya provospalitel'nykh tsitokinov interleykina-1 $\beta$ , interleykina-6 i interferona- $\gamma$  v syvorotke krovi bol'nykh s sochetannoy i mnozhestvennoy travmoy, soprovozhdayushchey rabdomiolizom. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2007;1(17):49–52. (in Russ.).
33. Leung SS, Lee RH, Sung RY, Luo HY, Kam CW, Yuen MP, et al. Growth and nutrition of Chinese vegetarian children in Hong Kong. *J Paediatr Child Health*. 2001 Jun;37(3):247–253. PMID: 11468039 <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2001.00647.x>.
35. Thorpe DL, Knutsen SF, Beeson WL, Rajaram S, Fraser GE. Effects of meat consumption and vegetarian diet on risk of wrist fracture over 25 years in a cohort of peri- and postmenopausal women. *Public Health Nutr*. 2008 Jun;11(6):564–572. Epub 2007 Aug 9. PMID: 17686206 <https://doi.org/10.1017/S1368980007000808>
36. Haroon NN, Marwaha RK, Godbole MM, Gupta SK. Role of B12 and homocysteine status in determining BMD and bone turnover in young Indians. *J Clin Densitom*. Jul–Sep 2012;15(3):366–373. PMID: 22521537 <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.01.006>. Epub 2012 Apr 20.
37. Kim SY, Kim HH, Nam CM, Kim HC, Suh I, Kang YB. Association of estrogen receptor-alpha gene polymorphism with pathogenesis of osteoporosis in Korean vegetarian men. *Med Princ Pract*. 2010;19(3):200–205. PMID: 20357503 <https://doi.org/10.1159/000285288>. Epub 2010 Mar 29.
32. Zharkova IV, Kabirova MF, Gerasimova LP, Kogina EN. Local Cytokine Status of Patients with Chronic Mechanical Trauma of the Oral Mucosa and Type 1 Diabetes Mellitus. *Actual Problems in Dentistry*. 2018;14(1):16–18/ (in Russ.) <https://doi.org/10.24411/2077-7566-2018-00003>
34. Saxena A., Khosraviani S., Noel S., Mohan D., Donner T., Rahim A., et al. Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. *Cytokine*. 2015;74(1):27–34. PMID: 25481648. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.10.031>.
38. Zhou L., Ivanov I.I., Spolski R., Min R., Shenderov K., Egawa T., et al. LittmanIL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol*. 2007;8(9):967–974. PMID: 17581537 <https://doi.org/10.1038/ni1488>.
39. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295. PMID: 25190079. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a01629>
40. Hangody L, Vászárheli G, Hangody LR, Sükösd Z, Tibay G, Bartha L, et al. Autologous osteochondral grafting-technique and long-term results. *Injury*. 2008 Apr;39 Suppl 1:S32–39. PMID: 18313470. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2008.01.041>.
41. Zenewicz L.A., Yancopoulos G.D., Valenzuela D.M., Murphy A.J., Karow M., Flavell R.A. Interleukin-22 but not interleukin-17 provides protection to hepatocytes during acute liver inflammation. *Immunity*. 2007;27(4):647–659. PMID: 17919941. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.07.023>.
42. Hunt IF. Bone mineral content in postmenopausal vegetarians and omnivores. *Adv Nutr Res*. 1994;9:245–255. PMID: 7747669 [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9092-4\\_14](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9092-4_14).
43. Mangels AR. Bone nutrients for vegetarians. *Am J Clin Nutr*. 2014 Jul;100 Suppl 1:469S–475S. PMID: 24898231 <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071423>.
44. New SA. Do vegetarians have a normal bone mass? *Osteoporos Int*. 2004 Sep;15(9):679–688. PMID: 15258721 <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1647-9>. Epub 2004 Jul 16.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Халяпина Антонина Борисовна**

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ;  
<https://orcid.org/0000-0003-4747-7300>, [khalyapina.ant@yandex.ru](mailto:khalyapina.ant@yandex.ru);  
 40%: анализ литературы, определение актуальности исследования, сбор и обработка материала, методов исследования и его дизайна, анализ и обсуждение полученных результатов

**Паршиков Михаил Викторович**

доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ;  
<https://orcid.org/0000-0003-4201-4577>; [parshikovmikhail@gmail.com](mailto:parshikovmikhail@gmail.com);  
 30%: анализ литературы, определение актуальности и необходимости исследования, сбор и обработка материала, определение методов исследования и его дизайна, анализ и обсуждение полученных результатов

**Болотов Денис Дмитриевич**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ;  
<https://orcid.org/0000-0003-1320-0960>, [bolotov\\_d@mail.ru](mailto:bolotov_d@mail.ru);  
 10%: определение методов исследования и его дизайна, анализ и обсуждение полученных результатов

**Журавлева Галина Михайловна**

ассистент кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ;  
[gswooly@mail.ru](mailto:gswooly@mail.ru);  
 10%: анализ и обсуждение полученных результатов

**Ярыгин Николай Владимирович**

доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ;  
<https://orcid.org/0000-0003-4322-6985>, [dom1971@yandex.ru](mailto:dom1971@yandex.ru);  
 10%: анализ литературы, определение актуальности исследования, методов исследования и его дизайна

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов**

# Evaluation of Cytokine Dynamics in Patients With Multiple and Concomitant Closed Chest Injuries

A.B. Khalyapina✉, M.V. Parshikov, D.D. Bolotov, G.M. Zhuravlyova, N.V. Yarygin

Department of Traumatology, Orthopedics and Disaster Medicine  
A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
20, bldg 1, Delegatskaya st., Moscow, 127473, Russian Federation

**Contacts:** Antonina B. Khalyapina, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Traumatology, Orthopedics and Disaster Medicine A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Email: khalyapina.ant@yandex.ru

**AIM OF THE STUDY** An actual problem of the modern approach to the management of patients in the post-traumatic period with the aim of predicting, preventing and treating complications of post-traumatic pneumonia is the assessment of the dynamics of the cytokine profile in this period.

**MATERIAL AND METHODS** Investigations were carried out at the time of hospitalization prior medical interventions. During the research the following methods were used: clinical, physical, instrumental, follow-up, radiation (MRI, CT, X-Ray), endoscopic, laboratory.

Blood was taken from the peripheral vein on the first, third, fifth, seventh and ninth day of hospitalization to determine the interleukin profile. The definition of Pro-inflammatory cytokines: IL-1, IL-6 and IL-10 in the blood serum performed by ELISA on the immunofermental analyzer Abbott AXSYM using standard kits ProCon ("Protein contour", St. Petersburg, Russia). Data were processed statistically using Student's t-test.

## RESULTS

Analysis of the results of determination of IL-1 in the serum of patients DK showed that in all stages of the disease, in addition to IV, the contents of this cytokine exceeded the control values in varying degrees of severity.

While the levels of IL-1 in the serum of patients with the 1st stage of the disease was 4.0 times; stage 2 – 3.4 times; the third stage is 1.5 times higher than normal. And only in patients with very severe stage of pneumonia contents IL-1 did not differ from the norm.

A similar picture was observed when determining the serum content of patients with a very severe stage of pneumonia, and only in contrast to the level of IL-1 in patients with a very severe stage of pneumonia, the IL-6 content remained significantly higher than normal. So, the content of IL-10 in patients with a very severe stage of pneumonia of stage I, II, III and IV of the disease averaged 330.7±24.5, respectively; 210.5±17.3; 123.4±15.3 and 98.5±12.7 pg/ml (in all cases p<0.05).

**CONCLUSION** The results obtained in a comparative study of contents of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6 and TNF-α) in the blood serum showed that the determination of the spectrum of cytokines in peripheral blood, in our opinion, is the most perspective and can be a key marker for early detection of inflammation.

**Key words:** post-traumatic pneumonii, interleukin profile, peripheral blood serum

**For citation** Khalyapina AB, Parshikov MV, Bolotov DD, Zhuravlyova GM, Yarygin NV. Evaluation of Cytokine Dynamics in Patients With Multiple and Concomitant Closed Chest Injuries. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2021;10(2):318–327. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-2-318-327> (in Russ.)

**Conflict of interest** Authors declare lack of the conflicts of interests

**Acknowledgments, sponsorship** The study had no sponsorship

## Affiliations

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antonina B. Khalyapina | Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Traumatology, Orthopedics and Disaster Medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry;<br><a href="https://orcid.org/0000-0003-4747-7300">https://orcid.org/0000-0003-4747-7300</a> , khalyapina.ant@yandex.ru;<br>40%, analysis of the literature, determination of the relevance of the study, collection and processing of material, research methods and its design, analysis and discussion of the results                              |
| Michail V. Parshikov   | Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Disaster Medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry;<br><a href="https://orcid.org/0000-0003-4201-4577">https://orcid.org/0000-0003-4201-4577</a> ; parshikovmikhail@gmail.com;<br>30%, analysis of the literature, determination of the relevance and necessity of research, collection and processing of material, determination of research methods and its design, analysis and discussion of the results |
| Denis D. Bolotov       | Candidate of Medical Sciences, Docent of Traumatology, Orthopedics and Disaster Medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry;<br>bolotov_d@mail.ru;<br>10%, determination of research methods and its design, analysis and discussion of the results obtained                                                                                                                                                                                                                                            |
| Galina N. Zhuravlyova  | Assistant of the Department of Traumatology, Orthopedics and Disaster Medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry;<br>gswooly@mail.ru;<br>10%, analysis and discussion of the results obtained                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Nikolay V. Yarygin     | Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Disaster Medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry;<br><a href="https://orcid.org/0000-0003-4322-6985">https://orcid.org/0000-0003-4322-6985</a> , dom1971@yandex.ru;<br>10%, analysis of the literature, determination of the relevance of the study, research methods and its design                                                                                                                       |

Received on 18.10.2020

Review completed on 03.03.2021

Accepted on 30.03.2021

Поступила в редакцию 18.10.2020

Рецензирование завершено 03.03.2021

Принята к печати 30.03.2021