© Соловйов О.С., Шкатула Ю.В.
УДК : 616-001-031.82:616.98-092.19-6:616.9

Соловйов О.С.[1], Шкатула Ю.В.[2]
[1]ДЗ "Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги на медицини катастроф МОЗ України" (вул. Братиславська, 3, м. Київ, Україна, 00190), 2Сумський державний університет (вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007)

ФАКТОР НЕКРОЗУ ПУХЛИН (ФНП-α) ЯК МАРКЕР РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПОСТРАЖДАЛИХ З ПОЛІТРАВМОЮ

Резюме. *Діагностичні заходи є ключовою ланкою в успіху лікування постраждалих з політравмою. Розвиток місцевої запальної реакції на початковому етапі зв'язаний зі секрецією тканинними макрофагами одного з основних прозапальних цитокінів - ФНП- α. Для вирішення задач дослідження пов'язаних з вивченням імунологічної складової діагностики інфекційних ускладнень у ВІЛ-інфікованих постраждалих з політравмою, була сформована проспективна група, яка складалась зі 116 ВІЛ-інфікованих чоловік, в яких було діагностовано політравму. Дані рівня ФНП-α, як одного з ланки імунологічного обстеження дозволяє вже в перші години прогнозувати виникнення інфекційних ускладнень у ВІЛ-інфікованих травмованих. Сукупність лабораторних показників та імунологічних маркерів дозволить нам розробити систему прогнозування ризику виникнення інфекційного процесу у ВІЛ-інфікованих постраждалих з політравмою.*
Ключові слова: *цитокіни, політравма, постраждалі, фактор некрозу пухлин.*

Вступ

Діагностичні заходи є ключовою ланкою в успіху лікування постраждалих з політравмою [Гур'єв, 2014]. Саме від проведених діагностичних заходів, їх повноцінності та адекватності в не останню чергу залежить вибір тактики та кінцевий результат лікування. Діагностика пошкоджень у постраждалих з політравмою є досить трудоємким процесом так як проводиться на фоні важкого стану, коли стрімко наростають загрози вітальним функціям організму. Стан постраждалого з політравмою характеризується комплексом патологічних синдромів, які в комплексі на 3-5 добу призводять до розвитку синдрому поліорганної недостатності [O'Connor, 2014].

Початок імунної відповіді при отриманні травми починається у перші 6 годин. Розвиток місцевої запальної реакції на початковому етапі зв'язаний зі секрецією тканинними макрофагами одного з основних прозапальних цитокінів - ФНП-α [Musselwhite, 2011; Andrade Fuentes et al., 2013]. На ранніх етапах вивчення ФНП-α вважали, що він виконує в організмі лише одну функцію - забезпечення протипухлинного захисту. Однак, поступово почали накопичуватись факти про те, що ФНП-α викликає інші, досить різноманітні впливи на імунну систему організму. Пізніше було встановлено, що ФНП-α має досить широкий спектр біологічної активності, в тому числі може розглядатись як маркер ранньої діагностики інфекційних ускладнень у постраждалих з політравмою [Белякова, 2010; Савченко и др., 2014].

На сьогоднішній день у загальнодоступній літературі ми не знайшли повідомлень про роль ФНП-α у ранній діагностиці інфекційних ускладнень у ВІЛ-інфікованих постраждалих з політравмою, що і стало *метою* нашого дослідження [Mand, 2007; European, 2013].

Матеріали та методи

Для вирішення задач дослідження пов'язаних з вивченням імунологічної складової діагностики інфекційних ускладнень у ВІЛ-інфікованих постраждалих з політравмою, була сформована проспективна група, яка складалась зі 116 ВІЛ-інфікованих чоловік, в яких було діагностовано політравму. Всі ВІЛ-інфіковані постраждалі були розділені згідно критеріїв Погоджувальної конференції ACCP/SCCM 1992 року на групи по одній з категорій: SIRS (n=28), локальна інфекція (n=42), сепсис (n=31), тяжкий сепсис (n=9), септичний шок (n=6). Контрольну групу становили 14 здорових людей у віці 20-48 років. Дослідження ФНП-α визначались методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою імуноферментного аналізатора "Star Fax 2100" (USA) на 1, 5 та 15 день лікування.

Таким чином, проспективний масив дослідження відповідає всім вимогам для дослідження імунологіч-

Таблиця 1. Динаміка рівня ФНП-α пг/мл у ВІЛ-інфікованих постраждалих з інфекційними ускладненнями політравми.

Доба	КГ(n=14)	SIRS (n=28)	Локальна інфекція (n=42)	Сепсис (n=31)	Тяжкий сепсис (n=9)	Септичний шок (n=6)
1	4.5±0,16	7,1±1,26	8,7 ±1,31	16,4±4,57	21,3±2,72	55,6± 12,61
5	4.5±0,16	4,9± 0.36	6,8± 1,04	18,8±4,71	20,7± 1,98	59,1± 17,08
15	4.5±0,16	4,7±0,25	4,0±0,01	8,1± 1,28	9,7± 1,74	28,4±6,89

них механізмів розвитку інфекційних ускладнень у постраждалих з політравмою, що дає змогу виконати завдання нашого дослідження.

Результати. Обговорення

Запальна реакція та імунна відповідь, медіатором якої виступає ФНП-α відносяться до захисних систем організму, направлених на елімінацію агресивного агенту. Саме на цій теорії ґрунтувалась спроба кількісно визначити вміст ФНП-α при різних патологічних станах, особливо зв'язаних з інфекцією. В останні роки встановлено, що гіперпродукція ФНП-α викликає в організмі розвиток тяжких патологічних реакцій. Найбільш небезпечна з них - синдром шоку, який часто розвивається при полі мікробному враженні у травмованих пацієнтів. Це виникає через активацію біосинтезу ФНП-α під дією ендотоксину грамнегативних та екзотоксину грампозитивних бактерій. В дослідах на тваринах показано, що при експериментальній генералізованій інфекції підвищується рівень ФНП тоді коли повноцінної клінічної картини ще не виявлено. Вслід за різким підвищенням рівня ФНП у мишей знижується фагоцитарна і цитотоксична активність макрофагів, пригнічується імунітет, розвивається серцево-судинна та нирково-печінкова недостатність і наступає смерть. Таким чином, ФНП є не тільки досить сильним медіатором гострої фази запалення, а і раннім маркером бактеріальної інфекції. Подальше вивчення біологічної активності ФНП і особливо механізмів її реалізації, особливо на вплив інфекційного агента, дозволить використовувати цей предиктор гострої фази запалення у комплексній діагностиці ранніх проявів септичних ускладнень при багатьох захворюваннях і станах.

Динаміка вмісту ФНП-α (пг/мл) у ВІЛ-інфікованих постраждалих представлено в таблиці 1

Аналізуючи дані таблиці 1 ми прийшли до висновку, що рівень ФНП-α був підвищений у всіх групах спостереження в перший день. В групі SIRS це підвищення було в 1,5 рази в порівнянні з контрольною групою. В групі з локальною інфекцією цей рівень вже був більший майже в 2 рази. В групах сепсису рівень ФНП-α вищим відповідно у 3,7 рази. В групі тяжкого сепсису ФНП-α був підвищений у 4,7 разів. Постраждалі з ВІЛ-інфекцією та септичним шоком мали рівень ФНП-α підвищений у 12,3 рази. Ці дані вказують на досить ранню реакцію даного показника у ВІЛ-інфікованих постраждалих з політравмою, та його високу специфічність до розвитку нозокоміальної інфекції.

На п'ятий день лікування у постраждалих групи SIRS та локальної інфекції відмічалось тенденція до падіння рівня ФНП-α. Так в групі SIRS значення рівня ФНП-α впало майже до норми. В групі з локальною інфекцією показник ФНП-α зберігався на рівні 6,8±1,04 пг/мл, однак, цей рівень був дещо менший того, який був зареєстрований у 1 день спостереження. Потрібно відмітити, що рівень ФНП-α корелював з загальним станом постраждалих, які відмічали деяке покращення від призначеного лікування. У групі сепсису рівень ФНП-α в порівнянні з першим днем спостереження збільшився, однак це підвищення було невеликим. Клінічно стан постраждалих з групи сепсису був стабільно важким. У групі тяжкого сепсису рівень ФНП-α був практично на стабільному рівні у порівнянні з першим днем спостереження. Подібна тенденція спостерігалась і в групі септичного шоку, однак рівень ФНП-α був значно вищим.

На 15 день лікування нормальний рівень ФНП-α відмічався у постраждалих не тільки групи SIRS, а і в групі з локальною інфекцією. В групі сепсису підвищений у 2 рази показник ФНП-α зберігався до кінця спостереження. Подібний рівень ФНП-α реєструвався і в групі тяжкого сепсису. Тенденція до зниження ФНП-α спостерігалась і в групі септичного шоку, однак його показник був на досить високому рівні. Такий рівень ФНП-α на 15 добу спостереження пов'язаний, на нашу думку, з вторинною системною стимуляцією прозапальної системи за межами первинного вогнища за рахунок синтезу цитокіну тканьовими макрофагами, що може збільшувати об'єм запальної реакції.

Розрахункові показники вірогідності представлені в таблиці 2

Дані, що представлені у таблиці 2 вказують на існуючий позитивний виражений зв'язок між рівнем ФНП-α та розвитком інфекційних ускладнень у ВІЛ-інфікованих постраждалих з політравмою, а вказані положення знаходяться в межах поля вірогідності.

Підсумовуючи вищенаведене потрібно вказати, що рання діагностика інфекційних ускладнень травматичного процесу у ВІЛ-інфікованих постраждалих з політравмою є досить важливою і інформативною. Починаючи з перших годин після травми організм реагує на зміни в своєму стані і наявність діагностичного марке-

Таблиця 2. Розрахункові значення вірогідності показників зв'язку.

Показник	Значення показника	Вірогідність
Показник взаємного сполучення φ^2	0,3971	+
Поліхоричний показник зв'язку С	0,5859	+
Критерій вірогідності Пирсона χ^2	9,1454	+

ру ФНП-α дозволяє на початковому етапі діагностувати розвиток можливих інфекційних ускладнень. Дані рівня ФНП-α, як одного з ланки імунологічного обстеження дозволяє вже в перші години прогнозувати виникнення інфекційних ускладнень у ВІЛ-інфікованих травмованих. Однак, опиратись у ранній діагностиці інфекційних ускладнень у ВІЛ-інфікованих постраждалих лише на визначення ФНП-α є недостатнім. Саме сукупність лабораторних показників та імунологічних маркерів дозволить нам розробити систему прогнозування ризику виникнення інфекційного процесу у ВІЛ-інфікованих постраждалих з політравмою.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Визначення рівня ФНП-α є цінним діагностичним дослідженням у ВІЛ-інфікованих постраждалих з політравмою, та може бути використаним для ранньої діагностики інфекційних ускладнень.

2. Рівень ФНП-α в крові постраждалих з політравмою вказує на можливий розвиток інфекційних ускладнень в ранньому госпітальному періоді, що дозволяє прогнозувати протікання травматичної хвороби.

3. Рівень ФНП-β крові прогностично корелює зі станом постраждалого з політравмою, що особливо проявлялось серед постраждалих групи сепсису, тяжкого сепсису та септичного шоку.

Визначення рівня ФНП-α не може бути використано як єдиний маркер розвитку інфекційних ускладнень у ВІЛ-інфікованих постраждалих з політравмою, що вказує на потребу визначення інших клінічно значимих діагностичних критеріїв ранньої діагностики інфекційних ускладнень як у ВІЛ-інфікованих постраждалих так і у постраждалих без імуносупресії.

Список літератури

Вирус иммунодефицита человека - медицина : рук. для врачей; под ред. Н. А. Белякова, А. Г. Рахмановой. - СПб. : Балтийский образовательный медицинский центр, 2010. - 752 с.

Гур'єв С. О. ВІЛ-позитивні постраждалі з політравмою: діагностика інфекційних ускладнень / С. О. Гур'єв, О. С. Соловйов, П. В. Танасієнко // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2014. - № 1/2, Т. 18. - С. 195-198.

Экспертная оценка причин смерти ВИЧ-инфицированных по данным судебно-медицинских аутопсий / С. В. Савченко, М. Р. Лысина, В. В. Тихонов [и др.] // Медицина и образование Сибири. - 2013. - № 4 (сетевой журнал).

Tubular Dysfunction in HIV Infected Patients on Antiretroviral Therapy in a HIV Clinic in Mexico / K. Andrade Fuentes, B. Manjarrez Tellez, J. Gaytan Martinez [et al.] // 14-th European AIDS Conference, 16-19.10.2013, Brussels, Belgium. - 2013. - PE11/12. - P. 112.

European AIDS Clinical Society. Guidelines, version 7.0, October 2013. - URL : http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf.

Musselwhite L. W. Markers of endothelial dysfunction, coagulation and tissue fibrosis independently predict venous thromboembolism in HIV / L. W. Musselwhite, V. Sheikh, T. D. Norton // AIDS. - 2011. - Vol. 27, №25(6).- P. 787-795.

Treatment management of a multiply injured patient with HIV infection / C. Mand, K. Giannadakis, M. Schnabel, R. Stiletto // Unfallchirurg. - 2007. - № 110 (11). - P. 964-967.

O'Connor G. Cross-sectional study of the characteristics, healthcare usage, morbidity and mortality of injecting drug users attending an inner city emergency department / G. O'Connor, T. McGinty, S. J. Yeung // Emerg. Med. J. - 2014. - № 31 (8). - P. 625-629.

Соловьев О.С., Шкатула Ю. В.

ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ (ФНО-α) КАК МАРКЕР РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ

Резюме. *Диагностические мероприятия являются ключевым звеном в успехе лечения пострадавших с политравмой. Развитие местной воспалительной реакции на начальном этапе связан с секрецией тканевыми макрофагами одного из основных провоспалительных цитокинов - ФНО-α. Для решения задач исследования связанных с изучением иммунологической составляющей диагностики инфекционных осложнений у ВИЧ-инфицированных пострадавших с политравмой, была сформирована проспективная группа, которая состояла из 116 ВИЧ-инфицированных человек, у которых была диагностирована политравму. Данные уровня ФНО-α, как одного из звена иммунологического обследования позволяет уже в первые часы прогнозировать возникновение инфекционных осложнений у ВИЧ-инфицированных травмированных. Совокупность лабораторных показателей и иммунологических маркеров позволит нам разработать систему прогнозирования риска возникновения инфекционного процесса у ВИЧ-инфицированных пострадавших с политравмой.*

Ключевые слова: *цитокины, политравма, пострадавшие, фактор некроза опухолей.*

Solovyov O.S., Shkatula YU.V.

TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF-α) AS A MARKER OF EARLY DIAGNOSIS OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH POLYTRAUMA

Summary. *Diagnostic measures are a key element in the success of the treatment of patients with polytrauma. The development of a local inflammatory response in the initial phase associated with the secretion of tissue macrophages a major proinflammatory cytokines - TNF-α. For solving research related to the study of the immunological component diagnostics of infectious complications in HIV-infected patients with polytrauma, formed the prospective group, which consisted of 116 HIV-infected people, which was diagnosed polytrauma. Data of TNF-α, as one of the units allows immunological examination in the first hour forecast of infectious complications in HIV-infected injured. The combination of laboratory parameters, and immunological markers will allow us to develop a system of predicting the risk of infection in HIV-infected patients with polytrauma.*

Key words: *cytokines, polytrauma, affected, tumor necrosis factor.*

Рецензент - д.мед.н., пров. наук. співроб. Танасієнко П.В.

Стаття надійшла до редакції 03.06.2015 р.

Соловйов Олексій Станіславович - к.мед.н., ст.наук.співроб. ДЗ "Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги на медицини катастроф МОЗ України"; +38 044 518-57-08
Шкатула Юрій Васильович - д.мед.н., проф. кафедри загальної хірургії, радіаційної медицини та фтизіатрії Сумського державного університету; shkatula_yurii@mail.ru