



СУЧАСНІ

МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Підхід до хірургічного лікування гострого парапроктиту
на тлі цукрового діабету**

**Вплив ранового процесу
на формування системної запальної відповіді
та раннього сепсису у хворих
з опіками в гострому періоді опікової хвороби**

**Обґрунтування застосування сорбційної композиції
на основі нанодисперсного кремнезему
для профілактики сепсису
при комплексному лікуванні гнійно-запальних процесів**

**Лікування гнійно-запальних ускладнень
при бойовій вогнепальній травмі**

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ, ЛЕКЦІЇ

**Патофизиологические особенности различных видов
хирургического сепсиса и их лечение
на современном этапе**

Г. П. Козинець^{1,2}, О. І. Осадча², О. М. Коваленко³, О. М. Линник²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
Київ, Україна

²Державна установа «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»
Київ, Україна

³Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
Київ, Україна

G.P. Kozinets^{1,2}, O.I. Osadcha², O.M. Kovalenko³, O.M. Lynnyk²

¹Shupyk National Medical Academy of postgraduate education
Kyiv, Ukraine

²State institution «Institute of Hematology and Transfusion of NAMS of Ukraine»
Kyiv, Ukraine

³Bogomolets National Medical University
Kyiv, Ukraine

ВПЛИВ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ НА ФОРМУВАННЯ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ ТА РАНЬОГО СЕПСИСУ У ХВОРИХ З ОПІКАМИ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ

Wound process influence on formation systemic inflammatory response and early sepsis in patients with burns in acute period of burn disease

Резюме

Мета роботи. Визначити механізм впливу ранового процесу на формування раннього сепсису у хворих з опіками в гострому періоді опікової хвороби.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати обстеження і лікування 43 обпечених хворих з площею ураження 20–60% поверхні тіла віком 16–58 років.

Всім хворим проводилось дослідження в капілярній зоні термічного ураження вмісту гомоцистеїну, ендотеліну-1 та оксиду азоту, цитокінів.

Результати. Ішемія в першу добу після травми і подальше реперфузійне збільшення швидкості лінійного кровотоку служить стимулом для підвищеної продукції оксиду азоту, що сприяє вазодилатації і порушенню перфузії тканин, виникненню вогнищ ішемії в опіковій рані та активації клітин, що продукують цитокіни та інші медіатори запалення.

Динаміка зміни показників активності НГ у спонтанному НСТ-тесті свідчить про високий ступінь функціонального пошкодження фагоцитуючих клітин. Зниження показників вмісту мієлопероксидази та PAS-позитивних речовин в нейтрофільних гранулоцитах є під-

Abstract

Purpose of the study. Determine the mechanism of influence of the wound process on the formation of early sepsis in patients with burns in the acute period of burn disease.

Materials and methods. The results of the examination and treatment of 43 patients aged 16–58 years with the area of burn injury from 20% to 60% of the body surface are analyzed. Patients underwent research in the capillary zone of thermal damage to the contents of homocysteine, endothelin and nitric oxide, and the level of cytokines in the blood.

Results. Ischemia in the first day after injury and subsequent reperfusion increase in the linear blood flow speed is an incentive for increased production of nitric oxide, which promotes vasodilatation and impaired tissue perfusion, the formation of ischemic centers in the burn wound and the activation of cells that produce cytokines and other inflammatory mediators.

The dynamics of changes in the activity of NG (neutrophil granulocytes) in spontaneous NST-test (nitro blue tetrazolium test) indicates a high degree of functional damage of phagocytic cells. The decrease in the indexes of myeloperoxidase and PAS-positive substances in neutrophil granulocytes is a confirmation

твердженням зниження їх ферментативної та енергетичної активності. При активації Мф-резидентів у відповідь на травму в зону термічного ураження мігрують клітини з низькою функціональною ефективністю.

Встановлене підвищення вмісту прозапальних цитокінів при значному зниженні протизапальних, що призводить до дисрегуляції цитокінових взаємодій. Значна секреція ІЛ-6 активізує каскадний синтез прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-2 і ФНО в умовах відсутності адекватної інгібіції протизапальними медіаторами призводить до генералізації системної запальної реакції.

Висновки. Визначено, що предикторами розвитку раннього сепсису у хворих з поширеними опіками є прогресивне зниження вмісту продуктів деградації оксиду азоту при значному підвищенні вмісту гомоцистеїну та ендотеліну-1; прогресуюче підвищення ІЛ-6, який активує каскадний синтез прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-2, ФНП- α); різке підвищення активності макрофагів-резидентів та пригнічення функціональної активності макрофагів-запальних по відношенню до мікробних агентів; прогресивне зниження мієлопероксидази в нейтрофільних гранулоцитах в капілярній крові зони термічного ураження в ранні строки після травми.

Ключові слова: опіки, сепсис, неспецифічна резистентність, оксид азоту, цитокіни.

of enzymatic and energetic activity degradation. When activating Mf-residents (resident macrophages) in response to injury, cells with low functional efficiency migrate to the zone of thermal damage.

The increase in the content of proinflammatory cytokines with a significant reduction of anti-inflammatory agents is found out, which leads to dysregulation of cytokine interactions. Significant secretion of IL-6 activates the cascade synthesis of proinflammatory cytokines IL-1, IL-2 and TNF in the absence of adequate inhibition by anti-inflammatory mediators leads to the generalization of systemic inflammatory response.

Conclusions. It was determined that the predictors of early sepsis in patients with severe burns are: progressive decrease in the content nitric oxide degradation products with a significant increase of homocysteine and endothelin-1 content; progressive increase IL-6 level, which activates the cascade synthesis of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-2, TNF- α); increase in the activity of resident macrophages and suppression of functional activity of inflammatory macrophages in relation to microbial agents; progressive myeloperoxidase decrease in neutrophil granulocytes in the capillary blood of thermal injury zone in the early stages after burn trauma.

Keywords: burn, sepsis, nonspecific resistance, nitric oxide, cytokines.

ВСТУП

Опіковий травматизм є важливою медичною та соціальною проблемою. За даними ВООЗ опікова травма займає третє місце серед інших травм. Сепсис і септичний шок – головні причини летальності у хворих з тяжкою термічною травмою. Загальна летальність при опіковому сепсисі не має тенденції до зниження [1, 2]. Продовжуються пошуки маркерів ранньої діагностики інфекційних ускладнень у хворих з поширеними опіками.

Специфічність термічної травми зумовлена пусковою дією опікового ураження на розвиток запальної реакції, яка знаходить своє відображення, як у фазному перебігу ранового процесу, так і в стадійності проявів опікової хвороби. Масивна ендогенна гістіогенно-резорбтивна інтоксикація викликає виснаження факторів природної резистентності та імунологічної реактивності.

Термічна травма супроводжується гіперіндукційним рівнем функціонування цитокінової системи в організмі, який супроводжується виділенням великої кількості різноманітних цитокінів [3]. Плазма обпеченого набуває токсичного характеру та здатності ушкоджувати клітини крові. Тканини і окремі речовини в організмі обпеченого, циркулюючи імунні комплекси набувають антигенних властивостей, з'являються

антитіла до власних клітин і клітин крові [1, 4].

Серед великої кількості факторів, що можуть спричиняти дисфункцію ендотелію особливе місце займає гомоцистеїнова теорія. Гомоцистеїн є основним етіологічним чинником порушення функції ендотелію [5].

Розробки останніх років та клінічні спостереження обґрунтували раннє висічення некрозу, що запобігає розгортанню синдрому ендогенної інтоксикації та виникненню пов'язаних з ним ускладнень, клінічно перериває розвиток періоду гострої опікової токсемії. Раннє хірургічне висічення некротичного струпу (на 2–10 добу) після травми попереджує розвиток тяжкої ендогенної токсемії, інфекційних ускладнень, сприяє зменшенню летальності та строків стаціонарного лікування [6].

Встановлено, що інфекційні ускладнення при опіках є наслідком дефектного перебігу ранового процесу та пригнічення природних захисних систем організму, а також поглиблюють порушення імунологічних реакцій, які виникають в ранні строки після травми, відображають клінічний перебіг опікової хвороби та зумовлюють відстрочені місцеві й загальні ускладнення.

При цьому результати лікування обпечених прямо залежать від можливості та строків елімінації токсичного вмісту опікової рани та її закриття тим чи іншим способом.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідити вплив ранового процесу на формування раннього сепсису у хворих, за опіками в гострому періоді опікової хвороби з допомогою дослідження в капілярній зоні термічного ураження вмісту гомоцистеїну, ендотеліну та оксиду азоту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано результати обстеження і лікування 43 обпечених хворих з площею ураження 20–60% поверхні тіла віком 16–58 років, які знаходилися на лікуванні у центрі термічних уражень і пластичної хірургії Київської МКЛ № 2 протягом 2016–2018 років. Основна група – 25 хворих, яким протягом 10 діб висічено не менше 70% некротичних тканин. Група порівняння – 18 постраждалих, яким висічення некротичного струпу виконувалося відстрочено, етапно і на 10 добу висічено лише до 40% некрозу. У 50% хворих групи порівняння розвинувся сепсис.

Всім хворим проводилось дослідження в капілярній зоні термічного ураження вмісту гомоцистеїну (ГЦ), ендотеліну-1 та оксиду азоту. Рівень гомоцистеїну та ендотеліну-1 визначали методом ІФА з використанням набору «HomocysteineEIAkit 110-AXH00001» (Axis-Shield, Великобританія) на автоматичному ІФА аналізаторі Immulaite-2000, концентрацію оксиду азоту, за вмістом кінцевого продукту оксиду азоту нітриту натрію. Визначалась функціональна активність нейтрофільних гранулоцитів та моноцитів в тесті відновлення нітросинього тетразоліа (НСТ-тест) спонтанному та індукованому ліпополісахаридом E.Coli (ЛПС), вміст мієлопероксидази та PAS-речовини [4, 7]. Рівень цитокінів визначали з використанням сертифікованих в Україні тест-систем виробництва ТОВ «Протеїновий контур» (ProCon), СПб-РФ [8]. Дослідження здійснювали, за допомогою ІФА на імуноферментному аналізаторі PR 1200 фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція) згідно з інструкцією фірми виробника реагентів для ІФА.

Дослідження проводились в гострому періоді опікової хвороби: опіковому шоці на 2–3 добу та в стадії опікової токсемії на 8–10 добу після травми.

Результати представлені, як середні значення \pm стандартні відхилення. Статистична обробка отриманої інформації проведена шляхом здійснення структурного та порівняльного аналізу з використанням комп'ютерних програм Microsoft Excel, Statistica 64 та Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. Отримані дані оброблені із застосуванням методу варіаційної статистики, за t-критерієм Ст'юдента для виборок з нормальним розподілом з обчисленням показника довірчої ймовірності p (параметричний критерій).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Для розвитку системної запальної відповіді (СЗВ) необхідною умовою є значна депресія механізмів проти інфекційного захисту організму, і перш за все, нейтрофільної і макрофагальної його ланок. Дисемінація мікроорганізмів може взагалі бути відсутня або бути короткочасною.

Критерії сепсису, які застосовувалися раніше у основній популяції пацієнтів ВРІТ, не мали діагностичної цінності, оскільки елементи СЗВ зустрічаються у 95% пацієнтів, госпіталізованих з опіками понад 20% поверхні тіла, незважаючи на стабільність їх стану і відсутність інших ознак інфекційного процесу. Так, наприклад, було показано, що лихоманка і лейкоцитоз, як ізольовані, так і в динаміці, не є предиктами бактеріємії у даної популяції пацієнтів [9].

Однак, деякі компоненти синдрому системної запальної реакції мають прогностичну роль щодо несприятливого результату. Так, деякі автори повідомляють, що гіпотермія через 24 години після надходження асоційована з більшою летальністю у постраждалих з опіками понад 30% поверхні тіла [6]. Як фактори системного пошкодження можуть виступати будь-які порушення гомеостазу, що здатні сприйматися імунною системою як такі, що ушкоджують або потенційно ушкоджують. На цій стадії синдрому СЗВ з позицій взаємодії про-і протизапальних медіаторів можливо умовне виділення двох періодів.

Перший (початковий) період гіперзапалення, що характеризується викидом надвисоких концентрацій прозапальних цитокінів, оксиду азоту, супроводжується розвитком шоку і раннім формуванням синдрому поліорганної недостатності (ПОН). Другий період (імунного паралічу) характеризується виділенням протизапальних цитокінів, паралельним зменшенням вмісту медіаторів запалення та зниженням функціональної активності імунокомпетентних клітин. З практичної точки зору надзвичайно важливо відзначити, що швидкість реакцій СЗВ-каскаду різко зростає в умовах гіпоксії через експресії цитокінових рецепторів на поверхні клітин.

Ішемія в першу добу з моменту травми і подальше поступове реперфузійне збільшення швидкості лінійного кровотоку служить основним стимулом для підвищеної продукції оксиду азоту, концентрація якого збільшується в десятки разів в результаті стимуляції макрофагів. Медіаторна функція NO пов'язана з його стимулюючим впливом на розчинну гуанілатциклазу, а захисна – з окислювальною модифікацією чужорідних елементів в зоні запалення. За цей короткий період часу NO встигає впливати на клітини-мішені, беручи участь в регуляції судинного тонуусу через активацію синтезу циклічного гуанілатмонофосфата (цГМФ). Невикористаний в хімічних реакціях NO швидко окислюється до неактив-

них сполук у вигляді нітритів і нітратів [2, 10].

При визначенні вмісту NO в капілярній крові термічного ураження встановлено, що

у хворих з опіками досліджувані показники перевищували референтні значення ($p < 0,001$) (табл. 1).

Таблиця 1

Показники вмісту кінцевого продукту оксиду азоту нітриту натрію, гомоцистеїну та ендотеліну-1 в капілярній крові зони термічного ураження у хворих з опіковою хворобою, ($M \pm m$), $n = 20$

Досліджувані показники	Одиниці виміру	Строки дослідження, доба		Референтні значення
		2–3	7–8	
Нітрит натрію	мкмоль/л	$8,7 \pm 0,15$ $p^* = 0,00003875$	$3,5 \pm 0,12$ $p^* = 0,00000113$	$4,69 \pm 0,42$
S-нітрозотіоли	нмоль/мл	$1,89 \pm 0,045$ $p^* = 0,000006054$	$1,945 \pm 0,234$ $p^* = 0,03511$ $p^{**} < 0,0000001$	$0,857 \pm 0,142$
Вміст гомоцистеїну	у.о.	$43,3 \pm 1,7$ $p^* = 0,000001823$	$44,5 \pm 2,6$ $p^* < 0,0000001$	$10,2 \pm 0,5$
Вміст ендотеліну-1	у.о.	$8,1 \pm 0,3$ $p^* = 0,00001342$	$7,9 \pm 0,2$ $p^* = 0,004036$	$0,9 \pm 0,1$

Примітка: p^ –відносно референтних показників, p^{**} –відносно вихідних значень*

На 7–8 добу після травми нами встановлено зниження показників вмісту кінцевих продуктів NO по відношенню до вихідних показників у 2,49 рази.

В умовах зміни рН, в зоні термічного ураження в сторону підвищення показників, оксид азоту вступає у взаємодію з супероксидних аніонів і призводить до утворення пероксінітрита і S-нітрозотіолів. Дані сполуки мають потужну вазоконстрикторну і цитотоксичну дію. Надмірне утворення S-нітрозотіолів викликає незворотну блокаду внутрішньоклітинного дихання і токсичне ушкодження клітин-ефекторів неспецифічної резистентності в зоні термічного пошкодження, пов'язане з активацією NO-синтази в лейкоцитах.

Відомо, що надмірна продукція NO, на 2–3 добу після травми сприяє зниженню венозного тону, порушенню перфузії тканин, виникненню вогнищ ішемії в опіковій рані, що сприяє подальшій активації клітин, що продукують цитокіни та інші медіатори запалення. Крім того, під впливом оксиду азоту відбувається виражена вазодилатація, збільшується судинна проникність, формується набряк з наступним розвитком запальної реакції. В той час відсутність значного зниження оксиду азоту в капілярній крові зони термічного ураження зумовлює порушення проліферативних процесів в судинній стінці [11].

В результаті проведених досліджень нами встановлено, що на 2–3 добу після травми показники вмісту гомоцистеїну в капілярній крові зони опіку визначались в межах $43,3 \pm 1,7$ у.о. (табл. 1).

При визначенні вмісту гомоцистеїну на 8–10 добу

після травми не встановлено зниження показників вмісту гомоцистеїну в капілярній крові зони опіку, при цьому ці значення перевищували референтні ($p < 0,001$). На нашу думку, це пов'язано зі зниженням вмісту NO. Оксид азоту здійснює інгібуючий вплив на продукцію ГЦ [12]. Підвищена концентрація ГЦ не тільки сприяє пошкодженню ендотелію, але має вплив на формування та підтримку системної запальної відповіді та пов'язана з підвищенням концентрації в крові основних маркерів запалення (фібриногену, ІЛ-6 та СРБ) та індукцією прозапального фенотипу, що призводить до активації ендотеліальних адгезивних молекул (наприклад, ендотеліну-1), адгезії моноцитів та тромбоцитів і маніфестації судинних ускладнень в зоні термічного ураження [13].

При визначенні вмісту ендотеліну-1 в капілярній крові зони термічного ураження встановлено, що у хворих з опіками на 2–3 добу після травми вміст ендотеліну-1 в зоні термічного ураження значно перевищував референтні показники (табл. 1). В стадії опікової токсемії встановлена тенденція до деякого зниження вмісту ендотеліну-1 в капілярній зоні термічного ураження.

Ранова інфекція займає перше місце по частоті серед інфекційних ускладнень у обпечених, а також є найбільш значущим фактором для розвитку сепсису. Найбільш достовірним критерієм ранової інфекції визнана біопсія опікової рани з кількісним визначенням збудників на грам тканини, при цьому більше 10^5 КУО мікроорганізмів на 1 грам тканини є найбільш достовірною ознакою значущої ранової інфекції.

Найбільш значущими джерелами інфекції є опікові рани і респіраторний тракт при наяв-

ності інгаляційної травми. Ранова поверхня контамінується бактеріями через кілька годин і швидкість розвитку септичного процесу безпосередньо залежить від швидкості і ступеня інвазії поверхні рани. Перші три доби переважають грам-позитивні бактерії, проте, в подальшому мікробний пейзаж змінюється. Крім того, велику роль відіграє бактеріальна транслокація з просвіту кишки: так, мікроорганізми виявляються в печінці вже через 12 годин від моменту травми.

Мікрофлора глибоких дермальних опіко-

вих ран була представлена в основному асоціаціями грампозитивних та грамнегативних бактерій, рідше визначали збудники ранової інфекції в монокультурі. Серед них висівалися *S. Aureus*, *S. Epidermidis*, *S. Agalactiae*, *S. Maltophilia*, *E. Coli*, *E. Cloacae*, *E. Faecium*, *K. Pneumoniae*, *P. Aeruginosa*, *A. Baumannii*, *P. Mirabilis*. На 2–4 добу після травми у хворих основної групи колонізація ранових поверхонь складала 3×10^3 в 1 г тканини, у хворих групи порівняння 3×10^4 в 1 г тканини (табл. 2). Кількість мікробних асоціатів у хворих складало $2,1 \pm 0,7$.

Таблиця 2

Динаміка мікробної контамінації ран у хворих з глибокими дермальними опіками,
($M \pm m$), $n = 65$

Досліджувані показники	Строки дослідження, доба	
	2–3	7–8
Колонізація ран, /г	$\geq 10^4$	$\geq 10^5$
Мікробна асоціація	$2,1 \pm 0,7$	$2,9 \pm 0,9$ $p^{**}=0,04634$

Примітка: p^{**} – відносно вихідних показників

Загальний процес фагоцитозу здійснюється нейтрофільними гранулоцитами (НГ). Основною функцією НГ є ініціація запальної реакції. Біологічно активні речовини, які ініціюються НГ, завжди мають прозапальну спрямованість, працюють в осередках гострого запалення (ІЛ-1, ІЛ-8, ФНП- α), і беруть участь у регуляції лан-

цюга взаємодій при запаленні (ІЛ-6, трансформаторний ростовий фактор). У хворих з опіками у стадії опікового шоку визначене значне збільшення показників функціональної активності НГ у спонтанному НСТ-тесті при значному зниженні показників активності НГ в індукованому НСТ-тесті (табл.3).

Таблиця 3

Показники стану нейтрофільних гранулоцитів
у капілярній крові зони ураження у хворих з опіками,
($M \pm m$) у.о., $n = 20$

Досліджувані показники	Одиниці виміру	Строки дослідження, доба		Референтні значення
		2–3	7–8	
Спонтанний тест	%	$29,12 \pm 1,1$ $p^* = 0,001198$	$27,94 \pm 1,0$ $p^* = 0,004036$	$10,2 \pm 0,5$
Індукований тест	%	$3,645 \pm 0,19$ $p^* = 0,000000486$	$5,07 \pm 0,3$ $p^* = 0,0005423$ $p^{**} = 0,0005423$	$11,7 \pm 0,7$
Мієлопероксидаза	у.о.	$1,67 \pm 0,21^*$ $p^* = 0,0005423$	$1,025 \pm 0,04$ $p^* = 0,0008886$ $p^{**} < 0,0000001$	$2,04 \pm 0,09$
PAS-речовини	у.о.	$1,85 \pm 0,25$ $p^* < 0,0000001$	$1,68 \pm 0,09$ $p^* = 0,01382$ $p^{**} = 0,0000437$	$1,88 \pm 0,05$

Примітка: p^* – відносно референтних показників, p^{**} – відносно вихідних значень

В стадії шоку на 2–3 добу після травми визначено зниження активності мієлопероксидази НГ в крові зони термічного ураження.

Стадія токсемії характеризувалася значним підвищенням показників спонтанного НСТ-тесту

зі зниженням показників функціональної активності НГ в індукованому НСТ-тесті, зниженням активності мієлопероксидази відносно стадії шоку у хворих на $27,06$ – $47,6\%$. В нейтрофільних гранулоцитах, що знаходяться в капіляр-

ній крові зони термічного ураження, активність мієлопероксидази в 1,04–1,46 рази нижче порівняно з референтними показниками. Вміст PAS-позитивних речовин в нейтрофільних гранулоцитах капілярної крові зони термічного ураження мав тенденцію до зниження, що характеризує декомпенсацію енергетичних ресурсів клітин.

Динаміка зміни показників активності НГ у спонтанному НСТ-тесті свідчить про високий ступінь функціонального роздратування фагоцитуючих клітин *in vivo*. Зниження показників функціональної активності НГ у присутності стимуляторів у НСТ-тесті свідчить про декомпенсацію їхньої функції і зниження їх потенційної можливості до завершення фагоцитозу. При цьому зниження показників вмісту мієлопероксидази та PAS-позитивних речовин в нейтрофільних гранулоцитах є підтвердженням зниження їх ферментативної та енергетичної активності [14, 15].

Істиний фагоцитоз в організмі здійснюють макрофаги (Мф) [16]. Макрофаги фенотипу М1 є ефекторними клітинами, інтегрованими в імунну відповідь Т-хелперів I типу (Т х 1), здатними руйнувати мікроби і клітини новоутворень. Вони ж можуть продукувати надмірну кількість прозапальних цитокінів [17]. Макрофаги фенотипу М2, асоційовані з імунною відповіддю Т-хелперів II типу (Т х 2), навпаки, обмежують запальну реакцію. Макрофаги М1 і М2-фенотипів часто присутні в тканинах одночасно, відрізняючись набором маркерів і медіаторів, що секретуються ними [16].

При визначенні показників активності макрофагів капілярної зони термічного ураження нами встановлене значне зниження їх функціональної активності в присутності бактеріальних антигенів протягом всього терміну дослідження при значній активації спонтанної реакції (табл. 4).

Таблиця 4

Показники стану макрофагів капілярної крові зони ураження у хворих з опіками, (М ± m) у.о., n = 20

Досліджувані показники	Одиниці виміру	Строки дослідження, доба		Референтні значення
		2–3	7–8	
Спонтанний НСТ-тест	%	17,22 ± 0,77 p* = 0,0008141	16,75 ± 0,21 p* = 0,04183 p** = 0,000000526	11,34 ± 0,34
Індукований НСТ-тест	%	2,23 ± 0,23 p* = 0,005270	3,02 ± 0,38 p* = 0,4680 p** = 0,03421	12,23 ± 0,45

Примітка: p* – відносно референтних показників, p** – відносно вихідних значень

Рівень спонтанної функціональної активності пов'язаний з діяльністю Мф-резидентів. З них формується первинний бар'єр, що захищає організм від інфекції або шкідливих макромолекулярних комплексів. Поряд з Мф-резидентами в антимікробній резистентності беруть участь Мф-запальні, які постійно надходять з вільного пулу та їх функціональна активність по відношенню до мікробних антигенів значно вища ніж Мф-резидентів. Отримані в результаті дослідження данні вказують, що в умовах значної активації Мф-резидентів у відповідь на травму в подальшому в зону термічного ураження мігрують клітини з низькою функціональною ефективністю.

Екзо- і ендотоксини бактерій також можуть активувати гіперпродукцію медіаторів Мф-резидентами, нейтрофільними гранулоцитами, лімфоцитами, ендотелієм. Сумарні ефекти, що надаються медіаторами, формують синдром системної запальної реакції.

СЗВ – стадійна активація клітин (НГ, моноцитів/макрофагів, лімфоцитів, тромбоцитів, ендотеліоцитів), які продукують цитокіни та інші медіатори і формують цитокіновий каскад. При

надмірній активації це призводить до генералізації запалення і явищ системної альтерації. Крім клінічних проявів (СЗВ або SIRS-критерії), СЗВ має додаткові лабораторні діагностичні ознаки: підвищення концентрації прокальцитоніну, білків-реактантів гострої фази запалення (С-реактивний білок, фібрoneктин, інші білки-адаптогени) і цитокінів (IL-6, IL-8) [1, 9, 18].

Цитокінова мережа займає особливе місце серед медіаторів запалення, контролює процеси реалізації імунної і запальної реактивності [14]. Основними продуцентами цитокінів є Т-2 клітини і активовані макрофаги, а також, в тій чи іншій мірі, інші види лейкоцитів, ендотеліоцити посткапілярних венул (ПКВ), тромбоцити і різні типи стромальних клітин. В умовах значної активації та декомпенсації, токсичного впливу на основні клітини-ефектори природної резистентності таких, як НГ та Мф в зоні травматичного ушкодження розвивається значне ушкодження їх функціональних можливостей виконувати свої функції та їх роль в регуляції СЗВ, що призводить до генералізації запалення.

При протективних варіантах запального про-

цесу цитокіни переважно утворюються у вогнищі запалення, а їх надходження в системний кровотік обумовлює довгодистантні ефекти: гострофазну відповідь, стрес-реакцію нейроендокринної системи, лихоманку, лейкоцитоз і т.д.

Дослідження цитокінового статусу показало, що на 2–3 добу після травми спостерігається

різке підвищення прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β та ФНП в 5,13 ($p < 0,001$) та 10,95 ($p < 0,001$) рази відповідно (табл. 5). Цей факт є свідченням вираженої запальної реакції. Рівні протизапальних цитокінів ІЛ-2 та ІЛ-4 також визначались підвищеними в 4,26 ($p < 0,001$) та 8,2 ($p < 0,001$) рази відповідно.

Таблиця 5

Вміст про- та протизапальних цитокінів у периферійній крові хворих з опіками
($M \pm m$), $n = 20$

Досліджувані показники	Одиниці виміру	Строки дослідження, доба		Референтні значення
		2–3	7–8	
ІЛ-1 β	Пг/мл	133,5 \pm 21,1 $p^* = 0,0001136$	148,0 \pm 27,0 $p^* = 0,000002514$ $p^{**} = 0,2912$	26,0 \pm 8,1
ІЛ-2	Пг/мл	54,35 \pm 10,50 $p^* < 0,0000001$	65,31 \pm 8,45 $p^* < 0,0000001$ $p^{**} = 0,4698$	12,75 \pm 1,25
ІЛ-4	Пг/мл	268,5 \pm 31,0 $p^* < 0,0000001$	205,5 \pm 27,3 $p^* = 0,000000713$ $p^{**} = 0,5529$	32,7 \pm 7,5
ІЛ-6	Пг/мл	85,30 \pm 13,10 $p^* = 0,003673$	131,0 \pm 11,2 $p^* = 0,02218$	42,7 \pm 6,5
ІЛ-10	Пг/мл	65,22 \pm 1,56 $p^* = 0,04465$	70,15 \pm 0,81273 $p^* = 0,4487$ $p^{**} = 0,006361$	68,3 \pm 0,97
ФНП	Пг/мл	265,0 \pm 115,5 $p^* < 0,0000001$	281,2 \pm 146,7 $p^* < 0,0000001$	24,2 \pm 6,0

Примітка: p^* – відносно референтних показників, p^{**} – відносно вихідних значень

На 7–8 добу після травми спостерігалась тенденція до подальшого підвищення прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β та ФНП, які досягали своїх максимальних значень. Концентрація ІЛ-2 теж дещо підвищувалась, а ІЛ-4 знижувалась на 23,46%. Це пов'язано з розбалансуванням та пригніченням імунної відповіді та неефективним синтезом прозапального інтерлейкіну 1, що є однією з розвитку системної запальної відповіді.

У відсутності ефективного інгібуючого впливу ІЛ-4 на продукцію прозапальних цитокінів, вмикався ланцюг інтерцитокінових взаємодій, спрямована на відмежування запальної реакції по гіперреактивному типу. ІЛ-1 β підтримував високу концентрацію ФНП, а він стимулював синтез ІЛ-6, який не обмежував синтез ІЛ-1 β . З іншого боку з підвищеною відносно контрольних величин концентрацією ІЛ-4 пов'язані явища імуносупресії. Підвищення вмісту ІЛ-10 свідчить про розвиток реакцій пригнічення імунної відповіді (імуносупресивної фази синдрому СЗВ) у хворих з опіками. Цей факт корелює з підвищенням вмісту NO (лімітуючого чинника судинного шоку), що обмежує продукцію прозапальних цитокінів і ряду

інших флогогенних чинників і одночасно підсилює розвиток мікроциркуляторних розладів, імуносупресію, блокаду антиінтоксикаційної функції судинних макрофагів. Значна секреція ІЛ-6 активізує каскадний синтез прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-2 і ФНП й в умовах відсутності адекватної інгібіції протизапальними медіаторами призводить до генералізації системної запальної реакції й розвитку поліорганних дисфункцій у хворих даної категорії.

Особливе значення серед протизапальних цитокінів при даній патології надається ФНП, що при патології викликає метаболічне виснаження, мікросудинну гіперкоагуляцію й гемодинамічні порушення [3]. Виникаючий при цьому дефіцит АТФ, активація NO-синтази ведуть до нагромадження оксиду азоту в клітинах-ефекторах неспецифічної резистентності з наступним порушенням їх функціональних особливостей.

ВИСНОВКИ

1. Визначено, що предикторами розвитку раннього сепсису у хворих з поширеними опіками є:
– прогресивне зниження вмісту продуктів деградації оксиду азоту при значному підвищенні

вмісту гомоцистеїну та ендотеліну-1 в капілярній крові зони термічного ураження;
 – прогресуюче підвищення ІЛ-6, який активує каскадний синтез прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-2, ФНП- α);
 – різке підвищення активності макрофагів-резидентів в капілярній крові зони термічного

ураження та пригнічення функціональної активності макрофагів запальних по відношенню до мікробних агентів;
 – прогресивне зниження мієлопероксидази в нейтрофільних гранулоцитах в капілярній крові зони термічного ураження в ранні строки після травми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kovalenko OM, Osadcha OI, Kovalenko AO et al. Diagnosis and treatment algorithm of burn sepsis. *Shpytalna khirurgiia*. 2013; 3: 65–67.
2. World Health Organisation. Burns. 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns>.
3. Kovalenko OM, Maltsev DV, Kazmirchuk VYe et al. Studying the dynamics of cytokines in suffered from severe burns to assess the severity of the condition and the prognosis. *Klinichna khirurgiia*. 2014; 2: 49–53.
4. Husak VK, Shano VP, Zaiats YuV. Burn shock: optimization of intensive care. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2002; 5 (31): 84–87.
5. Pushpakumar S, SouavKundu S, Sen U. Endothelial Dysfunction: The Link Between Homocysteine and Hydrogen Sulfide. *Curr Med Chem*. 2014; 21 (32): 3662–3672.
6. Kovalenko AO, Kozynets HP, Kovalenko OM et al. Influence of surgical treatment Influence on thermal burns to natural resistance and scar development. *Plastychna, rekonstruktyvna i estetychna khirurgiia*. 2018; 1–2: 48–60.
7. Morrison VV, Bozhedomov AI, Simonian MA et al. Systemic inflammatory response and Cytokine profile in the dynamics of the development of burn disease. *Saratovskii nauchno-meditsynskii zhurnal*. 2017; 13 (2): 229–232.
8. Kovalchuk LV, Immunology. Practicum. Moscow, GEOTAR, 2010, 176 p.
9. Gusev EY, Chereshnev VA. Systemic inflammation: theoretical and methodological methods for describing a model of a general pathological process. *Pat Fiz Eksp Ter*. 2014; 58 (4): 3–14.
10. Chebotareva AA, Komarevtseva IA, Usuf RM et al. Metabolites of nitric oxide in tissues, serum, mononuclear and mesenchymal stem cells. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Cheloveki ego zdorove»*. 2016; (2): 90–95. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2016-2/17>.
11. Shevchenko OP. Hyperhomocysteinemia and its clinical significance. *Laboratoriya*. 2002; 1: 4–12.
12. Lai WK, Kan MY. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. *Ann Nutr Metab*. 2015; 67 (1): 1–12. DOI: 10.1159/000437098.
13. Netiukhailo LH, Kharchenko SV, Kostenko AH. Pathogenesis of burn disease. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2011; 1: 127–131.
14. Matveenko AV. Mechanisms of formation of a systemic response in burned ones. In: Proceedings of the IV Congress of combustiologists of Russia 2013; Moscow, RU: Combustiology Association «World without Burns»; 2013. p. 71-73.
15. Mikhalkhik EV, Budkevich LI, Piterskaya YA et al. The role of neutrophil myeloperoxidase in the development of inflammation after thermal skin burns. *Biomed Khim*. 2016; 62 (5): 584–587. DOI: 10.18097/PBMC20166205584.
16. Sarbaeva NN, Ponomareva YV, Milyakova MN. Macrophages: a variety of phenotypes and functions, interaction with foreign materials. *Geny i kletki*. 2016; 11 (1): 9–17.
17. Kovalenko OM, MaltsevDV, Kazmirchuk VY et al. Study of the dynamics of cytokines in victims of severe burns to assess the severity of the condition and prognosis. *Klinichna khirurgiia*. 2014; 2: 49–53.
18. Wu WK, Llewellyn OP, Bates DO et al. IL-10 regulation of macrophage VEGF production is dependent on macrophage polarisation and hypoxia. *Immunobiol*. 2010; 215 (9-10): 796-803. DOI: 10.1016/j.imbio.2010.05.025.

Стаття надійшла до редакції 19.04.2019