

УДК 616.5-001.17-06-092:[577.27:577.112.5/.6]-07(045)

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

Иваненко И.Л., Гладилин Г.П., Никитина В.В., Веретенников С.И.

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов, e-mail: eginda@rambler.ru*

В работе изучены уровни фактора некроза опухоли- α (α -ФНО), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) в моче пациентов с ожоговой болезнью. Объектами исследования стали мужчины с ожогами кожных покровов IIIБ-IV степени тяжести, среди которых первую группу составили пострадавшие с благоприятным исходом, а вторую – с летальным исходом. Целью исследования стало изучение динамики концентрации цитокинов в моче у больных с различным исходом ожоговой болезни. Установлено, что снижение α -ФНО и повышение ИЛ-10 в моче может свидетельствовать о патогенетической роли данных цитокинов в развитии жизнеопасных осложнений при данной патологии. Определение α -ФНО и ИЛ-10 в моче целесообразно включать в алгоритм обследования больных с тяжелыми ожогами для прогнозирования течения ожоговой болезни.

Ключевые слова: ожоговая болезнь, осложнения, цитокины

THE ROLE OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF COMPLICATIONS IN BURN DISEASE

Ivanenko I.L., Gladilin G.P., Nikitina V.V., Veretennikov S.I.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: eginda@rambler.ru

The levels of tumor necrosis factor (α -TNF), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and interleukin-10 (IL-10) in the urine of patients with burn disease were investigated. The objects of study were men with burns of the skin IIIB-IV severity, among which the first group was affected with a favorable outcome, and the second death. The aim of the research was to study the dynamics of cytokine concentrations in the urine of patients with different outcomes of burn disease. Found that the reduction of α -TNF and increased of IL-10 may indicate a pathogenic role of these cytokines in the development of life-threatening complications in this pathology. Determination of α -TNF and IL-10 in the urine should be included in the diagnostic algorithm of patients with severe burns for predicting the course of burn disease.

Keywords: burn disease, complications, cytokines

Иммунный статус больных с тяжелой термической травмой формируется на фоне большого числа иммуносупрессивных факторов: стресс во время травмы, обширное повреждение кожи как иммунного органа, усиление перекисидации липидов и нарушение структуры мембранных систем клеток, воздействие огромного количества токсинов поврежденных тканей и т.д. [4, 5]. Термическое повреждение кожи сопровождается угнетением функций фагоцитарных систем организма, активно участвующих в формировании защитной воспалительной реакции [2]. В настоящее время считается, что цитокиновый дисбаланс является одним из важных факторов развития гнойной инфекции и сепсиса при ожоговой болезни [3, 7].

Несмотря на то, что ожоговая болезнь признана иммунодефицитным заболеванием, при котором отмечается раннее и продолжительное снижение всех показателей иммунитета [6, 8], исследования цитокиновой регуляции гомеостаза недостаточно используются для оперативной диагностики жизнеопасных осложнений при тяжелых термических травмах. Применение современных

высокотехнологичных методов интенсивной терапии до сих пор не решает основных проблем ведения тяжелообожженных пациентов [1]. Летальность при острой ожоговой токсемии достигает 40–55%, а в стадии септико-токсемии – 45–65%.

Дальнейшее изучение изменений в системе цитокинов является одним из актуальных направлений в комбустиологии. Уточнение последовательности и выраженности иммунных нарушений, происходящих в организме тяжелообожженных больных, позволит оптимизировать патогенетическую терапию, снизить количество осложнений и летальность при ожоговой болезни.

Цель исследования – изучение динамики концентрации цитокинов в моче у тяжелообожженных больных с различным исходом ожоговой болезни.

Материалы и методы исследования

Работу выполнили в МУЗ «Городская больница № 7» г. Саратова. После получения информированного согласия в исследование были включены 45 мужчин, получивших тяжелую термическую травму, и 25 мужчин без ожоговых поражений, составивших контрольную группу, средний возраст

39,4 лет. Все пострадавшие имели ШБ – IV степень тяжести в соответствии с индексом Франка (ИФ) и общую площадь поражения $\geq 50\%$ площади тела. Всех тяжелообожженных распределили на две группы в зависимости от исхода заболевания. В первую группу (I) включили 29 пациентов, выживших после термической травмы, средний возраст – 37,3 года. Вторую группу (II) составили 16 пациентов, умерших от осложнений на фоне ожоговой болезни, средний возраст – 40,8 лет.

Всем пациентам проводили исследование уровней цитокинов: α -ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в моче. Сбор мочи осуществляли в 1-е сутки после получения травмы (день поступления пациента в стационар) и 3-и сутки, что соответствует периоду шока и выхода из шока. Образцы мочи центрифугировали в течение 15 минут при 1500 об/мин, затем надосадочную жидкость замораживали при температуре -20°C и хранили до исследования. Определение концентрации цитокинов проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия), на иммуноферментном анализаторе «Тесон» (Австрия).

Статистическую обработку и расчет корреляционных коэффициентов проводили с помощью пакета программ Статистика-6. Результаты представляли как $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, а m – стандартное отклонение. Достоверность различий между группами оценивали с использованием критерия Стьюдента. Достоверным считали различие при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного анализа содержания цитокинов в моче тяжелообожженных в 1-е и 3-и сутки после термической травмы было установлено, что концентрации ИЛ-8 и ИЛ-10 в I группе не превышали верхнюю границу диапазона концентрации этих показателей в контрольной группе. Различия между средними значениями концентрации этих цитокинов в I и контрольной группах на протяжении периода наблюдения не были достоверными (табл. 1).

Уровни содержания в моче α -ФНО, ИЛ-1 β и ИЛ-6 у пациентов I группы в 1-е сутки достоверно превышали аналогичные показатели контрольной группы (табл. 1). Однако следует отметить, что концентрации провоспалительных интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 практически не менялись в последующий срок в отличие от α -ФНО и ИЛ-10, содержание которых значительно снижалось к периоду выхода из шока ($p < 0,05$). Среднее значение ИЛ-10 в 1-е сутки составляло $2,02 \pm 0,48$ пг/мл, а на 3-и сутки – $0,72 \pm 0,52$ пг/мл, что в три раза меньше, чем в контрольной группе ($2,16 \pm 0,73$ пг/мл).

Таблица 1
Содержание α -ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в моче пациентов I группы

Цитокины, пкг/мл	Контрольная группа		1-е сутки		3-и сутки	
	Min-max	$M \pm m$	Min-max	$M \pm m$	Min-max	$M \pm m$
α -ФНО	0–6,7	$3,97 \pm 0,92$	7,5–10,3	$8,88 \pm 2,34^*$	2,1–5,8	$3,62 \pm 0,27$
ИЛ-1 β	0,05–5,3	$3,12 \pm 0,78$	9,8–24,0	$16,63 \pm 5,57^*$	9,6–23,4	$17,54 \pm 4,73^*$
ИЛ-6	0,4–14,2	$7,15 \pm 2,08$	13,8–52,2	$35,66 \pm 9,62^*$	2,8–80,6	$33,26 \pm 11,55^*$
ИЛ-8	0,1–12,8	$5,87 \pm 1,92$	1,8–7,6	$3,86 \pm 0,87$	0–6,4	$3,93 \pm 1,68$
ИЛ-10	0,2–4,7	$2,16 \pm 0,73$	0,6–3,6	$2,02 \pm 0,48$	0,4–4,4	$0,72 \pm 0,52$

Примечание. * – $p < 0,05$ – достоверность различия между средними показателями контрольной группы и I группы пациентов с термической травмой.

Таблица 2
Содержание α -ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в моче пациентов II группы

Цитокины, пкг/мл	Контрольная группа		1-е сутки		3-и сутки	
	Min-max	$M \pm m$	Min-max	$M \pm m$	Min-max	$M \pm m$
α -ФНО	0–6,7	$3,97 \pm 0,92$	0,3–5,2	$3,83 \pm 0,23$	0–1,5	$0,52 \pm 0,19^{*0}$
ИЛ-1 β	0,05–5,3	$3,12 \pm 0,78$	66,6–329,5	$236,8 \pm 38,85^*$	95,4–348,5	$249,4 \pm 51,62^*$
ИЛ-6	0,4–14,2	$7,15 \pm 2,08$	200,6–362,2	$357,6 \pm 33,60^*$	486,1–683,3	$548,9 \pm 76,84^{*0}$
ИЛ-8	0,1–12,8	$5,87 \pm 1,92$	190,4–231,9	$199,4 \pm 25,41^*$	234,8–354,7	$294,8 \pm 36,93^{*0}$
ИЛ-10	0,2–4,7	$2,16 \pm 0,73$	6,6–23,8	$11,9 \pm 3,87^*$	32,6–46,6	$39,5 \pm 13,67^{*0}$

Примечания: * – $p < 0,05$ – достоверность различия между средними показателями контрольной группы и II группы пациентов с термической травмой; ⁰ – $p < 0,05$ – достоверность различия между средними показателями II группы пациентов в 1-е и на 3-и сутки после получения термической травмы.

Исследование цитокинового профиля в моче у пострадавших II группы выявило изменения, отличающиеся от содержания цитокинов в I группе. Среднее значение α -ФНО в моче обожженных с летальным исходом в 1-е сутки не имело достоверного отличия от контрольной группы, но на 3-и сутки оно значительно снижалось и составляло всего $0,52 \pm 0,19$ пг/мл (табл. 2).

Концентрации остальных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10) как в 1-е, так и на 3-и сутки в десятки раз превышали верхнюю границу диапазона концентрации этих показателей в контрольной группе. Кроме того, средние значения цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 на 3-и сутки достоверно превышали аналогичные показатели в 1-е сутки. Особого внимания заслуживает нарастание концентрации ИЛ-10: в 1-е сутки $11,9 \pm 3,97$ пг/мл, на 3-и сутки – $39,5 \pm 13,67$ пг/мл.

Таким образом, у пациентов с летальным исходом в отличие от выживших пациентов на 3-и сутки после получения термической травмы «цитокиновый бум» в моче сочетался с повышением содержания ИЛ-10 и снижением уровня α -ФНО.

α -ФНО относится к классу хемокинов, обладающих свойствами хемоаттрактантов. Действие хемокинов опосредуется через мембранные рецепторы, которые по своей структуре относятся к классу G-белок-сопряженных рецепторов. Источником α -ФНО является активированный макрофаг. α -ФНО активирует гранулоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, гепатоциты, остеокласты и хондроциты, транскрипцию других провоспалительных цитокинов; стимулирует пролиферацию и дифференцировку нейтрофилов, фибробластов, эндотелиальных клеток, Т- и В-лимфоцитов. Под влиянием α -ФНО резко увеличивается образование макрофагами и нейтрофилами перекиси водорода и других свободных радикалов, что делает его важным медиатором воспаления реакции организма на различные виды инфекций.

ИЛ-10 относится к числу противовоспалительных цитокинов. Его продуцентами могут быть моноциты, макрофаги, активированные Т-хелперы. Обращает на себя внимание способность самих макрофагов продуцировать этот цитокин, являющийся для них сильнейшим ингибитором. ИЛ-10 ингибирует продукцию макрофагами всех провоспалительных цитокинов, в том числе α -ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, снижает экспрессию рецепторов α -ФНО и других интерлейкинов на естественные киллеры. Усиление продукции ИЛ-10 ведет к снижению противоинфекционной защиты и развитию септических осложнений.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что α -ФНО и ИЛ-10 могут играть патогенетическую роль в неблагоприятном

течении ожоговой болезни уже в первые трое суток, что позволяет рассматривать эти цитокины в качестве перспективных кандидатов на роль ранних маркеров осложнений, угрожающих жизни тяжелообожженных. Определение уровня α -ФНО и ИЛ-10 в моче на 3-и сутки целесообразно включать в алгоритм обследования больных с тяжелыми ожогами для прогнозирования течения ожоговой болезни.

Список литературы

1. Божедомов А.Ю. Цитопротекторный эффект цитофлавина при лечении термической травмы различной степени тяжести / А.Ю. Божедомов, В.В. Моррисон, Н.М. Шулаева, В.В. Никитина, И.Л. Иваненко. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 38–42.
2. Коненков В.И. Динамика изменения концентрации цитокинов и функций нейтрофилов в крови крыс после термического ожога крыс // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 57–61.
3. Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления / А.С. Симбирцев, А.Ю. Громова // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 3–10.
4. Тарасов А.Е. Клиническое значение оценки цитокинового статуса у больных с тяжелой ожоговой травмой // Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины: тез. докл. V конференции молодых ученых России с международ. участием. – М., 2008. – С. 216–217.
5. Усов В.В. Оценка состояния иммунного статуса у тяжелообожженных / В.В. Усов, Т.Н. Обыденникова, А.Е. Тарасов, А.Н. Горшеев // Тихоокеан. мед. журн. – 2008. – № 1. – С. 53–55.
6. Ушакова Т.А. Цитокиновый профиль и модуляция апоптоза при термической травме / Т.А. Ушакова, А.Г. Глоба, А.А. Карелин и др. // Иммунология. – 2007. – № 4. – Т. 28. – С. 226–231.
7. Frodsham A.J, Hill A.V. Genetics of infectious disease // Hum. Mol. Genet. – 2004. – Vol. 13 (2). – P. 187–194.
8. Hildebrand F., Pape H.C., Hoevel P., Krettek C., van Griensven M. The importance of systemic cytokines in the pathogenesis of polymicrobial sepsis and dehydroepiandrosterone treatment in a rodent model // Shock. – 2003, Oct. – Vol. 20, № 4. – P. 338–346.

References

1. Bozhedomov A.Yu., Morrison V.V., Shulayeva N.M., Nikitina V.V., Ivanenko I.L. Saratovsky nauchno-meditinsky zhurnal. 2012, T.8, no. 1, pp. 38–42.
2. Konenkov V.I. Tsitokiny i vospaleniye. 2007, T.6, no. 3, pp. 57–61.
3. Simbirtsev A.S., Gromova A.Yu. Tsitokiny i vospaleniye. 2005, T.4, no. 1, pp. 3–10.
4. Tarasov A.E. Fundamentalnye nauki i progress klinicheskoy meditsiny: tez. dokl. V konferentsii molodykh uchenykh Rossii s mezhdunarod. uchastiyem. M., 2008, pp. 216–217.
5. Usov V.V., Obydennikova T.N., Tarasov A.E., Gorshayev A.N. Tikhookean. med. zhurn. 2008, no. 1, pp. 53–55.
6. Ushakova T.A., Globa A.G., Karelin A.A., Demidova V.S., Alekseyev A.A. Immunologiya. 2007, no. 4, T.28, pp. 226–231.
7. Frodsham, A.J, Hill, A.V. Genetics of infectious disease // Hum. Mol. Genet. 2004, Vol. 13 (2), pp. 187–194.
8. Hildebrand, F., Pape H.C., Hoevel P., Krettek C., van Griensven M. Shock. 2003, Vol. 20, no. 4, pp. 338–346.

Рецензенты:

Гильмиярова Ф.Н., д.м.н., профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ГУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Самара;
Бородулин В.Б., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, г. Саратов.