

УДК 616-001.17«738»

О.Ю. Сорокіна

НЕОБХІДНІСТЬ ОБГРУНТУВАННЯ ПОЛОЖЕННЯ – ТЯЖКА ТЕРМІЧНА ТРАВМА ЯК КРИТИЧНИЙ СТАН

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО
(зав. – д.мед.н., проф. О.М. Клигуненко)

Ключові слова: тяжкі опіки, синдром системної запальної відповіді, рівень TNF α , IL-1, IL-10, IL-18

Key words: severe burn, systemic inflammatory response syndrome, TNF α , IL-1, IL-10 and IL-18 level

Резюме. Обследовано 115 больных с тяжелой ожоговой травмой. Проведено изучение уровня фактора некроза опухоли (TNF α) и интерлейкинов- 1, 10, 18 (IL) плазмы крови на 1, 3, 7, 14, 21 сутки после ожога. Показана роль синдрома системного воспалительного ответа в формировании критического состояния при тяжелых ожогах. Установлено значительное увеличение уровня TNF α , IL-1, IL-18 плазмы крови по сравнению с нормой ($p < 0,05$) у всех пациентов на протяжении первых-третьих суток после ожога. Показано, что дальнейшая динамика уровней TNF α , IL-1 α , IL-10 и IL-18 плазмы крови значительно отличается в зависимости от площади и глубины ожога и определяет тяжесть течения ожоговой болезни. У пациентов с индексом тяжести поражения $190,5 \pm 32,1$ ед. на 14 сутки после ожога отмечали более выраженное увеличение уровня IL-1 α и IL-18 по сравнению с 1 и 3 сутками ожогового шока, что свидетельствовало о развитии стадии ожоговой септикотоксемии. Значительное увеличение уровня TNF α плазмы крови сопровождалось повышением противовоспалительного IL-10 плазмы крови, что свидетельствовало об активизации противовоспалительных механизмов.

Summary. 115 patients with severe burn injury were examined. Study of tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin- 1, 10, 18 levels in serial serum samples of burned patients (on 1st, 3rd, 7th, 14th, 21st days after burn) was conducted. The role of systemic inflammatory response syndrome in forming of critical condition in heavy burns was shown. A considerable increase of TNF- α , IL-1, IL-18 blood plasma level as compared to the norm ($r < 0,05$) in all patients during the 1-3 days after burn was established. It was shown that further dynamics of of TNF- α , IL-1 α , IL-10 and IL-18 levels were considerably different depending on the area and depth of the burn, and determines severity of burn disease course. A more significant increase of of IL-1 α and IL-18 levels in patients with the severity index $190,5 \pm 32,1$ units on 14 day after the burn as compared to 1 and 3 days of burn shock was registered. This testified to the development of burn septicotoxemia stage. Considerable increase of the level of blood plasma TNF- α was accompanied by the increase of anti-inflammatory IL-10, blood plasma; this testified to activation of anti-inflammatory mechanisms.

Згідно із Зільбером А.П. (2006), критичний стан – це крайній ступінь будь-якої, зокрема ятрогенної, патології, при якому потрібне штучне заміщення або підтримка життєво важливих функцій, оскільки їх авторегуляція порушена [1]. На сучасному етапі розвитку медицини критичних станів загальноприйнятою є переважна роль реакції системної запальної відповіді у формуванні критичного стану будь-якої етіології. Шоковий стан, моно- або поліорганна дисфункція – це найбільш яскраві клінічні прояви критичного стану – класичний постагресивний синдром [5].

Запальний каскад, який виникає при опіках, – це комплексний процес, який залучає відповіді

клітин організму і запускає цитокіновий каскад. Головним патофізіологічним фактором, що провокує системне запалення при опіках, є як безпосереднє ураження тканин термічним агентом, так і клітинне пошкодження медіаторами в результаті ішемічно-реперфузійного пошкодження. Для забезпечення місцевої відповіді в циркуляцію викидається незначна кількість цитокінів, що призводить до стимуляції фактору росту, рекрутменту макрофагів і тромбоцитів. Деякі цитокіни погіршують перебіг захворювання (прозапальні), тоді як інші здатні зменшувати запалення (протизапальні) [2].

У постраждалих з термічним ураженням сама опікова рана є джерелом запальних чинників, що приводить до поліорганної дисфункції. Особливістю перебігу опікової хвороби є довготривалість дії посередників, до яких належать ендотоксини, метаболіти арахідонової кислоти, цитокіни, чинник активації тромбоцитів, активовані нейтрофіли, вільні кисневі радикали [3].

До вторинного імунодефіциту призводить розвиток компенсаторної протизапальної реакції. При неможливості підтримки гомеостазу відбувається значна системна реакція, що зумовлює активацію багатьох гуморальних каскадів і ретикуло-ендотеліальної системи з подальшою втратою циркуляторної цілісності та розвитком дисфункції органів мішеней – розвивається стадія поліорганного ураження. Зберігання гіпоперфузії неуражених органів і тканин, порушення бар'єрної функції шлунково-кишкового тракту, несвоєчасне видалення некротичних тканин з наступним закриттям опікових ран, розвиток сепсису – це все причини, які зумовлюють розвиток поліорганної недостатності.

Таким чином, важливо розглядати наслідки вторинних пошкоджень, наступних за первинною опіковою травмою. Незважаючи на закономірності розвитку поліорганної недостатності у пацієнтів з критичними опіками, розуміння перебігу синдрому залишається фрагментованим і неповним [7]. Відсутні дослідження, що вивчають зміни рівня цитокінів плазми крові в динаміці та їх взаємозв'язок з тяжкістю перебігу опікової хвороби.

Метою нашого дослідження було вивчення динаміки циркулюючих цитокінів як маркерів системної запальної відповіді протягом гострого періоду опікової хвороби та їх прогностичного значення у хворих з критичними опіками.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами обстежено 115 хворих з тяжкою опіковою травмою, доставлених у першу добу до відділення анестезіології та інтенсивної терапії центру термічної травми і пластичної хірургії (міська клінічна лікарня №2 м. Дніпропетровська). При надходженні у відділення всім пацієнтам проводилась діагностична і лікувальна програма згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги постраждалим з термічними опіками (Наказ МОЗ України від 07.11.2007, № 691) [4].

Пацієнти були поділені на групи на підставі індексу тяжкості ураження (ІТУ), клінічних і лабораторних показників опікового шоку. Визначення індексу тяжкості ураження проводили

виходячи з глибини і площі ураження, віку і наявності опіку дихальних шляхів (ОДШ).

У пацієнтів 1 групи (n=35) ІТУ складав $66,6 \pm 11,5$ од. Площа загального опіку досягала $34,2 \pm 3,1\%$ при площі глибокого опіку – $1,2 \pm 0,2\%$. У постраждалих 2 групи (n=38) ІТП досягав $109,4 \pm 40,8$ од. Площа загального опіку складала $39,5 \pm 4,5\%$ при площі глибокого опіку – $8,3 \pm 3,7\%$. До 3 групи постраждалих (n=42) були віднесені хворі з критичними опіками при ІТУ до $190,5 \pm 32,1$ од. При середній площі загального опіку $55,6 \pm 15,0\%$ площа глибокого опіку у них перевищувала 10% і досягала $27,5 \pm 6,9\%$.

Забір крові для визначення рівня цитокінів у деяких опікових хворих проводився на наступних етапах дослідження: “1 доба або опіковий шок” – для виявлення порівняльних якісних і кількісних характеристик гомеостазу; “3 доба опікової хвороби” – для оцінки стану, що характеризував вихід хворого з опікового шоку; “7 доба захворювання” – характеризувала стан досліджуваних на висоті опікової токсемії; “14 доба” – дослідження виходу з опікової токсемії; “21 доба опікової хвороби” характеризувала стан пацієнтів на етапах хірургічного лікування.

Вміст IL-1, 10, 18 і TNF α плазми крові визначали методом імуноферментного аналізу. Вимірювання проводили імуноферментним аналізатором Humareader (HUMAN, Германия) шляхом проведення хвильових вимірювань на довжинах хвиль 450 і 630 нм, на базі клініко-діагностичної лабораторії діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» м. Дніпропетровська.

Статистична обробка результатів виконувалася за допомогою програмного засобу MS Excel. Для всіх параметрів обчислювалося середнє значення та довірчі інтервали ($p < 0,05$). Параметри для кожного етапу спостереження порівнювалися за допомогою гетеростатичного тесту Стюдента з параметрами базового рівня при надходженні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні динаміки рівня цитокінів сироватки крові порівняння проводили як зі значеннями регіонарної норми обстежених добровольців, здорових осіб, які відповідали групі вивчення, так і з вихідними показниками першої доби дослідження після опіку. Динаміка плазматичних концентрацій цитокінів значно відрізнялась на етапах дослідження в залежності від тяжкості опікової травми.

У пацієнтів 1 групи при надходженні в опіковий центр ІТУ ($66,6 \pm 11,5$ од.) відповідав опіковому шоку середнього ступеня тяжкості. Протя-

гом першої доби після опіку у пацієнтів 1 групи відзначалось підвищення рівня ІЛ-1α (20,5±1,3 нг/мл) і TNFα (13,4±4,8) сироватки крові (p<0,05 у порівнянні з регіонарною нормою), що було найбільш вираженим у порівнянні з хворими 2 і 3 груп (табл 1). Значення ІЛ-18 у порівнянні з регіонарною нормою були підвищеними незначно (113,7±4,1 нг/мл) і, у порівнянні з постраждалими 2 і 3 груп, були найнижчими. Аналогічним чином відбувалося збільшення ІЛ-10 до 8,4±0,8 нг/мл, яке по відношенню до груп зрівняння було найменшим.

Після виходу хворих з опікового шоку на третю добу опікової хвороби у всіх пацієнтів було встановлено незначне, але подальше збільшення рівня ІЛ-1α, TNFα і ІЛ-18 плазми крові у порівнянні з регіонарною нормою (p<0,05), і співпадало з проведенням хірургічного лікування опікових ран (проводилась хірургічна обробка ран з одночасним закриттям ранового дефекту ліофілізованими ксенодермотрансплантатами).

Таблиця 1

Динаміка рівня цитокінів сироватки крові в залежності від тяжкості термічного ураження (M±m)

Групи	День хвороби				
	1	3	7	14	21
Рівень TNFα у сироватці крові (нг/мл)					
Норма	0,74±0,4	0,74±0,4	0,74±0,4	0,74±0,4	0,74±0,4
1	13,4±4,8*	14,6±4,6*	8,4±2,7*	6,1±2,9*	2,8±0,9**
2	9,2±3,2*	14,5±6,3*	9,6±4,2*	7,5±2,4*	5,5±1,2*
3	2,7±0,1*	13,6±5,2**	9,6±4,2**	8,3±2,9**	10,2±3,6**
Рівень ІЛ-1α у сироватці крові (нг/мл)					
Норма	16,4±1,8	16,4±1,8	16,4±1,8	16,4±1,8	16,4±1,8
1	20,5±3,3	21,66±6,7*	18,4±1,5	21,1±1,7*	16,5±0,8
2	19,5±2,3	22,5±4,5*	22,3±3,3*	20,7±1,8*	18,7±1,8
3	18,9±1,5	21,4±2,8	18,4±1,6	27,9±2,6**	24,3±1,7**
Рівень ІЛ-18 у сироватці крові (нг/мл)					
Норма	105,5±5,6	105,5±5,6	105,5±5,6	105,5±5,6	105,5±5,6
1	113,4±4,1	120,6±4,4*	110,5±4,3	105,4±2,8	99,6±2,1**
2	115,7±7,3	120,9±5,7*	110,1±5,9	106,2±7,9	114,9±10,2
3	133,1±6,4*	119,2±7,4*	112,5±6,7**	123,6±10,2*	130,6±10,5*
Рівень ІЛ-10 у сироватці крові (нг/мл)					
Норма	4,9±0,9	4,9±0,9	4,9±0,9	4,9±0,9	4,9±0,9
1	8,4±0,8*	5,95±0,4**	6,7±0,6**	5,1±0,4**	4,9±0,4**
2	15,7±0,6*	14,1±6,1*	8,1±3,0**	6,1±2,2**	5,1±1,1**
3	7,5±0,7*	7,6±3,0*	6,4±2,1	5,6±0,1**	4,5±0,4**

Примітка: * – позначено статистично вірогідні відмінності по відношенню до регіонарної норми (p<0,05); ** – статистично вірогідні відмінності по відношенню до вихідного рівня (p<0,05)

Рівень IL-10 сироватки крові у пацієнтів 1 групи, навпаки, знижувався до $5,95 \pm 0,4$ нг/мл ($p < 0,05$ по відношенню до вихідного рівня), досягаючи верхньої межі норми на 14 добу після опіку.

На фоні проведення інтенсивної терапії, відновлення мікроциркуляції та діурезу, з 3-4 доби опікової хвороби розвивається стадія опікової токсемії, яка триває в середньому до 7-8 доби. У пацієнтів 1 групи значення IL-18 і IL-1 α знижались протягом стадії опікової токсемії та досягали значень регіонарної норми відповідно на 14 і 21 добу після опіку. Показники плазмового TNF α зменшилися до $8,4 \pm 2,7$ нг/мл на 7 добу опікової хвороби, але зберігалися на високому рівні протягом всієї стадії опікової токсемії. Більш вираженим зниження показників TNF α спостерігалось лише у пацієнтів 1 групи на 21 день після опіку, і в середньому склало $2,8 \pm 0,9$ нг/мл ($p < 0,05$ по відношенню до вихідного рівня), але було значно вірогідно вище у порівнянні з регіонарною нормою.

У пацієнтів 2 групи при надходженні ІТП досягав $109,4 \pm 40,8$ од., що відповідало перебігу тяжкого опікового шоку. Протягом першої доби після опіку у пацієнтів 2 групи також відзначалось підвищення рівня IL-1 α ($19,5 \pm 2,3$ нг/мл), TNF α ($9,2 \pm 3,2$ нг/мл) і IL-18 ($115,7 \pm 7,3$ нг/мл) сироватки крові. Паралельно вірогідно по відношенню до регіонарної норми зростали і показники IL-10 ($15,7 \pm 0,6$ нг/мл), які були в 1,89 рази вище у порівнянні зі значеннями IL-10 сироватки крові пацієнтів 1 групи ($p = 0,05$).

При площі загального опіку $39,5 \pm 4,5\%$ площа глибокого опіку складала $8,3 \pm 3,7\%$, що потребувало проведення некректомії протягом 2-3 доби на фоні стабілізації вітальних функцій. Тому на 3 добу після опіку рівень IL-1 α , TNF α і IL-18 значно збільшувались ($22,5 \pm 2,5$, $14,6 \pm 4,6$ і $120,9 \pm 5,7$ нг/мл відповідно) і досягали найбільш високих значень у порівнянні з пацієнтами 1 і 3 груп. Середні значення IL-10 сироватки крові залишалися на високих цифрах ($14,1 \pm 6,1$ нг/мл), динаміка показників у деяких пацієнтів носила різноспрямований характер.

У пацієнтів 2 групи на 7 добу опікової хвороби значення IL-1 α залишалися високими по відношенню до регіонарної норми ($p < 0,05$), а показники плазмового TNF α зменшилися до $9,6 \pm 4,2$ нг/мл, проте зберігалися на високому рівні протягом всієї стадії опікової токсемії. Рівень IL-18 знижувався, його середні показники були нижче вихідного рівня. На 7 день після опіку у пацієнтів 2 групи реєструвалось зниження показників IL-10 до $8,1 \pm 3,0$ нг/мл ($p < 0,05$

по відношенню до вихідного рівня). На 14 добу після опіку рівень IL-1 α плазми крові знижувався по відношенню до вихідного рівня і досягав значень регіонарної норми на 21 добу після опіку. Через 3 тижні після опіку показники TNF α далі знижувались, досягали в середньому $5,5 \pm 1,2$ нг/мл, але перевищували показники регіонарної норми в 7,4 рази.

У пацієнтів 3 групи при надходженні ІТП досягав $190,5 \pm 32,1$ од., що відповідало перебігу вкрай тяжкого опікового шоку. Тяжкість стану постраждалого була зумовлена наявністю великого відсотка глибокого опіку (до $27,5 \pm 6,9\%$) при середній площі загального ураження $55,6 \pm 15,0\%$ поверхні тіла.

Протягом першої доби після опіку у пацієнтів з критичними опіками також відзначалось вірогідне підвищення рівня IL-1 α ($18,9 \pm 1,5$ нг/мл), TNF α ($2,7 \pm 0,1$ нг/мл) сироватки крові, але воно було найменш вираженим у зрівнянні з хворими 1 і 2 груп ($p = 0,020$ і $p = 0,029$ відповідно). Навпаки, протягом першої доби після опіку відбувалось найбільш виражене збільшення IL-18 до $133,1 \pm 6,4$ нг/мл ($p < 0,05$ по відношенню до регіонарної норми) по відношенню до груп порівняння, яке було зумовлене наявністю опіку дихальних шляхів (ОДШ) 1-2 ступеню тяжкості при великій площі загального опіку [6]. В 1,6 рази по відношенню до регіонарної норми зростав IL-10 ($p < 0,05$).

Опіковий шок характеризується специфічними гемодинамічними змінами і збільшенням загального периферичного судинного опору внаслідок масивного викиду катехоламінів на ранніх стадіях шоку, розвитком гіповолемії внаслідок втрати плазми через уражені шкірні покриви, розвитком синдрому капілярного витоку з формуванням набряків у неуразених опіком тканинах [7]. Розвивається недостатність кровопостачання тканин, виражене порушення кровообігу в органах. Проведення комплексної інтенсивної терапії дозволило відновити функцію життєво важливих органів у пацієнтів з критичними опіками. Значення показників IL-1 α і TNF α у сироватці крові у постраждалих 3 групи вірогідно зростали на 3 добу після опіку до $21,4 \pm 2,8$ і $13,6 \pm 5,2$ нг/мл відповідно ($p < 0,05$ по відношенню до вихідного рівня) за рахунок відновлення адаптаційних механізмів. Рівень IL-18 у сироватці крові знижувався в середньому до $119,2 \pm 7,4$ нг/мл на фоні зменшення клінічних проявів дихальної недостатності, зумовленої ОДШ. При цьому показники IL-10 залишалися помірно підвищеними, їх середні значення коливалися в межах $7,6 \pm 3,0$ нг/мл.

У пацієнтів 3 групи після проведення етапних некректомій (3-5 доба після опіку) на 7 добу опікової хвороби показники плазматичного IL-1 α і TNF α зменшилися відповідно до 18,4 $\pm$ 1,6 і 9,6 $\pm$ 4,2 нг/мл. Середні значення IL-18 плазми крові були високими та вірогідно не відрізнялися у пацієнтів 1, 2 і 3 груп. Відзначалась тенденція до зниження рівня протизапального IL-10.

В динаміці на 14 і 21 добу після опіку відзначалось подальше зниження рівню TNF α плазми крові, проте протягом всього періоду спостереження їх значення зберігалися на високому рівні. На 14 добу після опіку майже у всіх пацієнтів 3 групи визначалось збільшення рівня IL-1 α і IL-18 сироватки крові, більш виражене у порівнянні з 1-3 добою опікової хвороби, що свідчило про розвиток стадії септикотоксемії. Лише на 21 добу на фоні проведення етапних некректомій визначалась тенденція до зниження плазматичного IL-1 α до 20,7 $\pm$ 1,7 нг/мл. При цьому середні значення IL-18 сироватки крові залишалися високими. Аналізуючи динаміку прозапальних цитокінів, виявили, що максимальні значення IL-18 на 14 і 21 добу після опіку визначались у хворих, яким з опікової рани висівали *Ps. Aureginosae* і/або *St. Aureus*. Особливістю

динаміки цитокінів у пацієнтів з тяжким опіковим сепсисом було те, що на фоні розвитку поліорганної недостатності на 28 добу після опіку значно збільшувався рівень IL-1, IL-18 сироватки крові.

ВИСНОВКИ

1. Тяжка термічна травма з першої доби опікової хвороби провокує розвиток синдрому системної запальної відповіді протягом першої доби після опіку. Вірогідне збільшення рівня прозапальних цитокінів плазми крові IL-1 α , TNF α і IL-18 у порівнянні з регіонарною нормою ($p < 0,05$) встановлено у всіх пацієнтів 1, 2 і 3 груп на першу-третю добу після опіку.

2. Динаміка рівнів IL-1 α , TNF α , IL-18 і IL-10 плазми крові значно відрізняється в залежності від площі та глибини опіку при надходженні, а також тяжкості перебігу опікової хвороби.

3. При наявності великої площі загального ураження у пацієнтів 1, 2 і 3 груп значне підвищення рівня прозапальних цитокінів сироватки крові супроводжувалося менш вираженим, але вірогідним підвищенням IL-10 плазми крові, що свідчило про активізацію протизапальних механізмів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зильбер А.П. Этюды критической медицины / А.П. Зильбер. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 568с.
2. Козлов В.К. Иммунопатогенез и цитокино-терапия хирургического сепсиса: пособие для врачей / В.К. Козлов. – СПб.: Ясный свет, 2002. – 48с.
3. Ожоговый шок / В.П. Шано, В.К. Гринь, Э.Я. Фисталь [и др.]; под ред. чл.-кор. АМН Украины проф. В.И. Черния. – Донецк: ООО «Юго-Восток, Лтд», 2006. – 176с.
4. Опікова травма та її наслідки: керівництво для практичних лікарів / Г.П. Козинець, С.В. Слесаренко, О.Ю. Сорокіна [та ін.]. – Дніпропетровськ: Преса України, 2008. – 224 с.
5. Расстройства липидного обмена при тяжелом сепсисе: клиническое значение и новые методы коррекции / О.Г. Малкв, И.Н. Лейдерман, А.Л. Левит, С.П. Нитенко // Общая реаниматология. – 2009. – Т. V, №4. – С.66-74.
6. Interleukin-18 levels in induced sputum are reduced in asthmatic and normal smokers / A. McKay, M. Komai-Koma, K.J. MacLeod [et al.] // Clinical Experimental Allergy. – 2004. – Vol. 34, N 6. – P. 904-910.
7. Steven E.W. Burn Management. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine. – 6th Edition / E.W. Steven, A.P. Basil. – Lippincott Williams & Wilkins. – 2008. – P. 1931-1938.

