

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616-001.17-036.12-074

Костина О.В., Преснякова М.В., Кузнецова В.Л.

ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ И ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩИМИ ОЖОГОВЫМИ РАНАМИ

ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава РФ, 603155, Нижний Новгород, Российская Федерация

Проблема лечения хронических ран остается по-прежнему актуальной, однако тема исследований воспалительного процесса у пациентов с длительно незаживающими ожоговыми ранами в литературе освещена недостаточно. Статья посвящена изучению особенностей изменений содержания маркеров воспаления у пациентов в острый период ожоговой болезни и с длительностью раневого процесса более 35 дней. Проведенные исследования свидетельствуют о выраженности воспаления, сохраняющегося несмотря на давность процесса и, несомненно, оказывающего влияние на заживление ран. У всех пациентов выявлено значительное увеличение уровня С-реактивного белка, и α_1 -антитрипсина. При оценке содержания α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) и гаптоглобина (ГГ) была установлена индивидуальная вариабельность этих показателей. У пациентов с длительно незаживающими ранами была выявлена большая частота встречаемости снижения концентрации α_2 -МГ и повышения ГГ по сравнению с аналогичными показателями пациентов в острый период ожоговой болезни. Уровень церулоплазмينا оказался более стабильным показателем, чем остальные острофазные белки и выходил за пределы нормальных значений лишь у одного пациента в острый период ожоговой болезни, а также у одного пациента с длительно незаживающими ранами. Между изменениями концентраций исследованных острофазных белков не было выявлено корреляционной зависимости за исключением обнаруженной связи между уровнем ГГ и α_2 -МГ, которая свидетельствует о компенсаторных перестройках, ведущих на фоне сниженной активности α_2 -МГ к повышению синтеза ГГ, нейтрализующего лизосомальные ферменты. Анализ изменений содержания острофазных белков крови (α_1 -антитрипсина, α_2 -МГ, ГГ) может иметь значение в оценке тяжести течения и прогноза заболевания, что позволит наметить тактику регулирования воспалительного процесса и тем самым повысить эффективность лечения хронических ран у обожженных пациентов.

Ключевые слова: ожоговые раны; С-реактивный белок; α_1 -антитрипсин; α_2 -макроглобулин; гаптоглобин; церулоплазмин.

Для цитирования: Костина О.В., Преснякова М.В., Кузнецова В.Л. Особенности воспалительного ответа у пациентов с острыми и длительно незаживающими ожоговыми ранами. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62 (7): 410-413. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-7-410-413>

Kostina O.V., Presnyakova M.V., Kuznetsova V.L.

THE CHARACTERISTICS OF INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS WITH ACUTE AND PERSISTENT NON-HEALING BURN WOUNDS

The Privolzhskii federal medical research center of Minzdrav of Russia, 603155 Nizhny Novgorod, Russia

As before, the problem of treatment of chronic wounds remains actual. However, research issue of inflammatory process in patients with persistent non-healing burn wounds is insufficiently covered in publications. The article considers characteristics of alterations of content of inflammation markers in patients during acute period of burn disease and with duration of wound process more than 35 days. The carried out studies testify intensity of inflammation, continuing in spite of remoteness of process and undoubtedly effecting healing of wounds. In all patients significant increasing of level of C-reactive protein and α_1 -antitripsin was established. The estimation of content of α_2 -macroglobulin and gaptoglobulin established individual variability of these indices. In patients with persistent non-healing burn wounds a higher rate of occurrence of decreasing of concentration of α_2 -macroglobulin and increasing of gaptoglobulin was established as compared with similar indices in patients during acute period of burn diseases. The level of ceruloplasmin turned out to be a more stable indicator than the rest of acute-phase proteins and went beyond standard values only in case of single patient during acute period of burn disease and also in case of another patient with persistent non-healing burn wounds. No correlation dependence was established between alterations of concentrations of analyzed acute-phase proteins except a detected relationship between level of gaptoglobulin and α_2 -macroglobulin testifying compensatory re-arrangement resulting, against the background of decreased activity of α_2 -macroglobulin, in increasing of synthesis of gaptoglobulin neutralizing lysosomal enzymes. The analysis of alterations of content of acute-phase proteins of blood (α_1 -antitripsin, α_2 -macroglobulin, gaptoglobulin) can matters in estimation of severity of course and prognosis of disease that will permit elaborating tactics of regulation of inflammatory process and therefore to increase efficiency of treatment of persistent wounds in burned patients.

Key words: burn wounds; C-reactive protein; α_1 -antitripsin; α_2 -macroglobulin; gaptoglobulin; ceruloplasmin

For citation: Kostina O.V., Presnyakova M.V., Kuznetsova V.L. The characteristics of inflammatory response in patients with acute and persistent non-healing burn wounds. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2017; 62 (7): 410-413. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-7-410-413>

For correspondence: Kostina O.V., candidate of biological sciences, senior researcher of the laboratory of biochemistry and emergency diagnostic. e-mail: olkosta@rambler.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 21.03.2017
Accepted 01.04.2017

Введение. В ответ на тяжелую термическую травму, инфекцию, которая может присоединиться и осложнить течение основного заболевания, в организме обожженного пациента развиваются физиологические реакции, направленные на локализацию очага повреждения и восстановление нарушенных функций. Возникающая воспалительная реакция сопровождается перестройками в иммунной системе, интенсификацией катаболических реакций, ростом энергопотребностей, нарушениями микроциркуляции и свертывающей системы крови [1–4]. Классически острая фаза длится несколько дней, однако этот процесс может быть пролонгирован при продолжении действия повреждающих факторов или при нарушении механизмов контроля и регуляции, вследствие чего острофазный ответ может конверсироваться в хроническую фазу воспаления [5].

В период развития воспалительной реакции в сыворотке крови и поврежденных тканях отмечают увеличение содержания острофазных белков (ОФБ), занимающих важное место в системе иммунорегуляции и неспецифической резистентности. Известна зависимость течения раневого процесса от уровня острофазных белков, обладающих антипротеолитической активностью [6]. С одной стороны, снижение активности протеолитических ферментов раневого отделяемого замедляет очищение ран от некротических тканей, но с другой – существенное увеличение протеолитической активности может способствовать глубокой альтерации ткани с усилением инвазии микроорганизмов. Такие изменения в зависимости от течения раневого процесса необходимо учитывать в лечении ран с использованием повязок, содержащих иммобилизованные ферментные препараты [7].

Среди пострадавших от термической травмы встречаются пациенты с длительно существующими ранами, лечение которых довольно продолжительно. На сроки заживления хронических ожоговых ран влияет множество факторов, среди них – инфекция, воспаление, нарушение микроциркуляции [8]. Тема исследования особенностей воспалительного процесса у данной категории пациентов в литературе освещена недостаточно и нуждается в дальнейшем изучении.

Цель данной работы – изучение изменений реактантов воспалительного процесса у пациентов в острый период ожоговой болезни и с длительно незаживающими ожоговыми ранами.

Материал и методы. Обследованы 17 пациентов с площадью ожога более 20% поверхности тела и длительностью течения раневого процесса более 35 дней (группа 2). В группу сравнения (группа 1) вошли 16 пациентов с аналогичной площадью поражения, обследованные в течение первых 12 сут после получения травмы. Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Степень выраженности системного воспалительного ответа оценивали по содержанию в крови острофазных белков. Уровни гаптоглобина (ГГ), церулоплазмينا (ЦП), α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ), α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) исследовали с использованием наборов фирмы «Aptec» (Бельгия) на полуавтоматическом биохимическом анализаторе «Clima MC-15» (RAL, Испания). Уровень С-реактивного белка (СРБ) определяли с использованием диагностической системы «Nycocard® CRP» (Axis-Shield, Норвегия). Концентрацию общего белка и альбумина исследовали на биохимическом анализаторе ILab-650 (Италия, США, Япония).

Математическую обработку данных выполняли с помощью методов описательной статистики, сравнения выборок (*U*-критерий Манна–Уитни) и корреляционного анализа по расчету коэффициента непараметрической корреляции Спирмена. Критическая величина уровня значимости была принята равной 0,05. Данные предоставляли в виде $Me (P_{25}; P_{75})$, где Me – медиана, P_{25} и P_{75} – первый и третий квартили. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc).

Результаты и обсуждение. В обеих обследованных группах пациентов обнаружены выраженные изменения маркеров воспаления (табл. 1).

У всех пациентов обследованных групп был выявлен высокий уровень «золотого маркера» воспаления – СРБ, среднее содержание которого незначительно менялось с длительностью заболевания. Этот острофазный реактант обладает провоспалительными и прокоагулянтными свойствами за счет индуцирования выхода провоспалительных цитокинов, активации дифференцировки моноцитов в макрофаги, стимуляции тромбоза путем подавления тканевого активатора плазминогена [9].

Исследование содержания основной антипротеазы плазмы крови – α_1 -АТ – выявило ее повышенный уро-

Таблица 1

Изменения содержания маркеров воспаления у пациентов с острыми и длительно незаживающими ожоговыми ранами

Показатель	Здоровые люди	Ожог 1–12 сут (группа 1)	Ожог более 35 сут (группа 2)
СРБ, г/л	До 6,0	59 (21; 192)	66,5 (31; 192)
α_1 -АТ, мкг/дл	120,8 (103,2; 144,5)	294,8 1 (185,7; 357,3) $p_1 = 0,0002$	293 (178,3; 360,6) $p_1 = 0,0002$
α_2 -МГ, мкг/дл	147,15 (137,4; 244,7)	151,8 (124,1; 179,1)	128,2 (89,2; 135,5) $p_1 = 0,002, p_2 = 0,005$
Гаптоглобин, мкг/дл	148,8 (112,2; 183,8)	226,9 (164,3; 300,7) $p_1 = 0,004$	241,9 (207,5; 342,1) $p_1 = 0,002$
Церулоплазмин, мкг/дл	40,3 (32,2; 46,4)	45,3 (37,3; 48,5)	43,6 (36,6; 46,6)

Примечание. p_1 – достоверность различий по сравнению со здоровыми людьми; p_2 – достоверность различий между группами пациентов 1 и 2.

Содержание общего белка и альбумина у пациентов с острыми и длительно незаживающими ожоговыми ранами

Показатель	Здоровые люди	Ожог 1–12 сут (группа 1)	Ожог более 35 сут (группа 2)
Общий белок, г/л	73,9 (71,5; 76,0)	55,0 (50,3; 60,8) $p_1 = 0,0002$	57,5 (54,5; 59,3) $p_1 = 0,0002$
Альбумин, г/л	45,1 (42,8; 48,0)	30,4 (27,6; 34,1) $p_1 = 0,0002$	30,4 (25,0; 34,5) $p_1 = 0,0002$

Примечание. p_1 – достоверность различий по сравнению со здоровыми людьми.

вень как в острый период ожоговой болезни, так и у пациентов с длительно незаживающими ранами. Рост содержания данного фермента имеет защитный механизм и обусловлен активацией его синтеза, направленного на взаимодействие в поврежденных тканях с протеазами, прежде всего с нейтрофильной эластазой и коллагеназой [10].

При оценке содержания универсального ингибитора протеиназ – α_2 -МГ – была установлена индивидуальная вариабельность этого показателя. В первой группе пациентов частота снижения содержания α_2 -МГ составляла 18%, в 9% случаев оно превышало показатели здоровых людей и в 63% случаев не выходило за пределы нормальных значений. У пациентов с длительно незаживающими ранами наблюдали иную картину: частота встречаемости нормальных значений α_2 -МГ составила 53%, снижение было выявлено в 47% случаев. При сравнении значений этой протеиназы была выявлена статистически значимая разница между группами пациентов ($p = 0,005$). По всей видимости, общее снижение уровня α_2 -МГ связано с его расходом на ингибирование эндопептидаз и выведением из сосудистого русла. Можно полагать, что еще одна причина снижения уровня α_2 -МГ – нарушение белоксинтезирующей функции печени у пациентов во все сроки наблюдения, проявляющееся уменьшением концентрации общего белка, а также альбумина – негативного реактанта острой фазы воспаления (табл. 2).

Снижение продукции макроглобулинов способствует превалированию процессов свертывания крови над фибринолизом, что позволяет создавать патологический барьер на пути распространения деструкции тканей [11]. В то же время избыток протеиназ, нарушения обмена веществ в очаге воспаления и, как следствие, накопление недоокисленных продуктов обмена и снижение рН среды вызывают повреждение α_2 -МГ. Образующийся комплекс поврежденного α_2 -МГ с ферментами, такими как плазмин, сохраняет каталитические свойства последних, но защищает гидролазы от ингибирования серпинами, что позволяет ему беспрепятственно разрушать специфические субстраты и способствовать дальнейшему развитию некроза. Возможно, ингибирование синтеза α_2 -МГ на более поздних стадиях воспаления позволяет минимизировать образование таких аутоагрессивных комплексов [12].

При исследовании уровня ГГ не было установлено статистически значимой разницы между пациентами. В то же время при детальном анализе внутри групп было выявлено, что у пациентов с острыми ожогами в 43,75% случаев показатель находился в пределах нормы, и в 56,25% случаев концентрация ГГ превышала

диапазон нормальных значений. У пациентов второй группы частота встречаемости значений, превышающих показатели здоровых людей, составила 88,2%, у остальных пациентов показатель находился в пределах нормы. Патогенетическое значение повышения уровня этого острофазного белка заключается в том, что он помимо связывания свободного гемоглобина ингибирует лизосомальные гидролазы, модулирует активность и пролиферацию лейкоцитов в участке воспаления, а также, являясь пероксидазой, обеспечивает защиту от активных форм кислорода [13].

Уровень ЦП оказался более стабильным показателем, чем остальные ОФБ, и выходил за пределы нормальных значений лишь у одного пациента в острый период ожоговой болезни (66,4 мг/дл при норме 20–61 мг/дл) и у одного пациента с длительно незаживающими ранами (79,8 мг/дл).

Следует отметить, что между изменениями концентраций исследованных ОФБ не было выявлено корреляционной зависимости за исключением обнаруженной связи между уровнем ГГ и α_2 -МГ ($r = -0,62$, $p = 0,007$), которая может свидетельствовать о компенсаторных перестройках, ведущих на фоне сниженной активности α_2 -МГ к повышению синтеза ГГ, нейтразализующего лизосомальные ферменты.

Заключение. Проведенные исследования у пациентов как в острый период ожоговой болезни, так и у пациентов с длительно незаживающими ожоговыми ранами свидетельствуют о выраженности воспаления, сохраняющегося несмотря на давность процесса и, несомненно, оказывающего влияние на заживление ран. Анализ изменений содержания ОФБ крови, а именно α_1 -антитрипсина, ГГ и α_2 -МГ, может иметь значение в оценке тяжести течения и прогноза заболевания, что позволит наметить тактику регулирования воспалительного процесса и тем самым повысить эффективность лечения хронических ран у обожженных пациентов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ушакова Т.А., Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Бобровников А.Э. Маркеры воспаления в диагностике ожогового сепсиса. *Комбустиология*. 2015; 54. Available at: <http://www.presepsintest.ru/upload/iblock/085/085ec730e6c9c1a48486fdaaee31092d.pdf> (дата обращения 1 декабря 2016).
- Бочаров Р.В., Варламов К.Г., Андреев А.Н., Гайфуллин Р.Р., Щеголев В.Е., Куцев С.Н. Оценка взаимных связей маркеров интоксикации и гемостаза в терапии тяжелой термической травмы у детей младшего возраста. В кн.: *Материалы III Съезда комбустиологов России*. М.; 2010: 67–8.

3. Преснякова М.В. Информационная значимость гемостазиологических нарушений при развитии «раннего» сепсиса у тяжелообожженных. *Экология человека*. 2013; 3: 46–53.
4. Матвеев А.В. Механизмы формирования системного ответа у обожженных. *Комбустиология*. 2013; 49–50. Available at: <http://combustiolog.ru/journal/razdel-2-ozhogovaya-bolezn-patogenez-diagnostika-klinika-lechenie/> (дата обращения 4 декабря 2016).
5. Шевченко О.П. Белки острой фазы воспаления. *Лаборатория*. 1996; 1: 3–6.
6. Козинец Г.П., Слесаренко С.В., Радзиховский А.П., Повстаной Н.Е., Шейман Б.С. *Ожоговая интоксикация (патогенез, клиника, принципы лечения)*. М.: МЕДпресс-информ; 2005.
7. Алексеев А.А., Бобровников А.Э. Изучение эффективности повязок с иммобилизованными ферментами для лечения ожоговых ран. *Комбустиология*. 2012; 48. Available at: <http://combustiolog.ru/journal/izuchenie-e-ffektivnosti-povyazok-s-immobilizirovanny-mi-fermentami-dlya-lecheniya-ozhogovy-h-ran/> (дата обращения 20 ноября 2016).
8. Бобровников А.Э., Крутиков М.Г., Лагвилава М. Г., Алексеев А.А. Остаточные длительно существующие ожоговые раны: определение и особенности лечения. *Комбустиология*. 2010; 40. Available at: <http://combustiolog.ru/journal/ostatochny-e-dlitel-no-sushhestvuyushhie-ozhogovy-e-rany-opredelenie-i-osobennosti-lecheniya/> (дата обращения 20 ноября 2016).
9. Шойхет Я.Н., Момот А.П., Мартыненко Т.И., Капитулин С.Ю., Балацкая И.В., Казанцева Е.С. и др. Сепсис. Связь реакций гемостаза и воспаления в интра- и периваскулярном пространстве. *Проблемы клинической медицины*. 2014; 1–2 (33): 17–28.
10. Назаров П. Г. *Реактанты острой фазы воспаления*. СПб.: Наука; 2001.
11. Шойхет Я.Н., Момот А.П. О роли и взаимосвязи гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей. *Проблемы клинической медицины*. 2008; 4 (16): 102–17.
12. Зорин Н.А., Зорин В.Н., Зорина Р.М. Роль белков семейства макроглобулинов в регуляции воспалительных процессов. *Биомедицинская химия*. 2006; 52 (3): 229–38.
13. Tayari M., Moosavi-nejad S.Z., Shabani A., Rezaei Tavirani M. Increase of peroxidase activity of haptoglobin (2-2)-hemoglobin at pathologic temperature and presence of antibiotics. *International Journal of Medical, Health, Biomedical, Bioengineering and Pharmaceutical Engineering*. 2010; 4 (9): 462–8.
3. Преснякова М.В. Информационная значимость гемостазиологических нарушений при развитии «раннего» сепсиса у тяжелообожженных. In: *Proceeding of III Congress of Combustionologists of Russia [Materialy III S"ezda kombustologov Rossii]*. Moscow; 2010: 67–8. (in Russian)
3. Presnyakova M.V. Information significance of hemostasiological disturbances in development of “early” sepsis in seriously burned patients. *Ekologiya cheloveka*. 2013; 3: 46–53. (in Russian)
4. Matveenko A.V. The formation mechanisms of the systemic response at burn patients. *Kombustologiya*. 2013; 49–50. Available at: <http://combustiolog.ru/journal/razdel-2-ozhogovaya-bolezn-patogenez-diagnostika-klinika-lechenie/> (Accessed 4 December 2016). (in Russian)
5. Shevchenko O.P. Proteins of acute phase of inflammation. *Laboratoriya*. 1996; 1: 3–6. (in Russian)
6. Kozinets G.P., Slesarenko S.V., Radzikhovskiy A.P., Povstyanoy N.E., Sheyman B.S. *Burn Intoxication (Pathogenesis, Clinic, Treatment Principles) [Ozhogovaya intoksikatsiya (patogenez, klinika, printsipy lecheniya)]*. Moscow: MEDpress-inform; 2005. (in Russian)
7. Alekseev A.A., Bobrovnikov A.E. A study of the effectiveness of dressings with immobilized enzymes for the treatment of burn wounds. *Kombustologiya*. 2012; 48. Available at: <http://combustiolog.ru/journal/izuchenie-e-ffektivnosti-povyazok-s-immobilizirovanny-mi-fermentami-dlya-lecheniya-ozhogovy-h-ran/> (Accessed 20 November 2016). (in Russian)
8. Bobrovnikov A.E., Krutikov M.G., Lagvilava M.G., Alekseev A.A. Long-existing Residual burn wounds: definition and treatment. <http://combustiolog.ru/journal/ostatochny-e-dlitel-no-sushhestvuyushhie-ozhogovy-e-rany-opredelenie-i-osobennosti-lecheniya/>. *Kombustologiya*. 2010; 40. Available at: (Accessed 20 November 2016). (in Russian)
9. Shoykhet Ya.N., Momot A.P., Martynenko T.I., Kapitulyn S.Yu., Balatskaya I.V., Kazantseva E.S. et al. Sepsis. Communication reactions of inflammation and hemostasis in the intra – and perivascular space. *Problemy klinicheskoy meditsiny*. 2014; 1–2 (33): 17–28. (in Russian)
10. Nazarov P.G. *Reactants of Acute Phase of Inflammation [Reaktanty ostroy fazy vospaleniya]*. St. Petersburg: Nauka; 2001. (in Russian)
11. Shoykhet Ya.N., Momot A.P. About the role and relationship of hemostatic and inflammatory reactions in the formation of foci of purulent destruction of organs and tissues. *Problemy klinicheskoy meditsiny*. 2008; 4 (16): 102–17. (in Russian)
12. Zorin N.A., Zorin V.N., Zorina R.M. Role of proteins of the family of macroglobulins in the regulation of inflammatory processes. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2006; 52 (3): 229–38. (in Russian)
13. Tayari M., Moosavi-nejad S.Z., Shabani A., Rezaei Tavirani M. Increase of peroxidase activity of haptoglobin (2-2)-hemoglobin at pathologic temperature and presence of antibiotics. *International Journal of Medical, Health, Biomedical, Bioengineering and Pharmaceutical Engineering*. 2010; 4 (9): 462–8.

REFERENCES

Поступила 21.03.17
Принята к печати 01.04.17