

ОЦЕНКА УРОВНЕЙ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И ЦИТОКИНОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ОЖОГОВОЙ ТРАВМОЙ

Жилинский Е.В., Марчук С.И., Ибрагимова Ж.А., Суровцева Е.В., Войшевич А.С., Алексеев С.А.

Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра общей хирургии, г. Минск

Ключевые слова: ожоговая болезнь, сепсис, эпидермальный фактор роста, цитокины.

Резюме: сепсис у тяжело обожженных пациентов имеет свои особенности. Выявление прогностических уровней цитокинов позволяет оптимизировать лечение для предотвращения генерализованной инфекции и ее неблагоприятного исхода.

Resume: sepsis in severely burnt patients has its own characteristics. Identification of prognostic levels of cytokines help to optimize treatment and prevent generalized infection and its adverse outcome.

Актуальность. Ожоговая травма является одной из наиболее сложных проблем мирового здравоохранения, имеющая высокую медицинскую и социально-экономическую значимость. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) свыше 180 000 человек в год погибают от ожогов кожи. Основными причинами смерти тяжелообожженных пациентов стали сепсис и полиорганная недостаточность [1,5]. Сепсис у тяжело обожженных пациентов имеет свои особенности, так как развивается на фоне гиперметаболического и системного воспалительного ответов. Цитокины играют важную роль в провоспалительном и противовоспалительном ответах, а изменение их продукции оказывает значительное влияние на течение и исход сепсиса. Выявление прогностических уровней цитокинов позволяет оптимизировать лечение для предотвращения генерализованной инфекции и ее неблагоприятного исхода [3,4].

Цель: оценить уровни эпидермального фактора роста и цитокинов в прогнозировании развития сепсиса у пациентов с тяжелой ожоговой травмой.

Задачи: выявить предикторы развития ожогового сепсиса на основе анализа уровней эпидермального фактора роста (ЭФР), интерлейкинов 1 β , 2, 6, 8, 10 (ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10), фактора некроза опухоли α (ФНО α) на вторые сутки после купирования явлений ожогового шока.

Материалы и методы. В ходе проспективного когортного исследования обследованы 196 пациентов Республиканского ожогового центра Городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Минска. В основную группу пациентов были включены 120 пациентов с ожоговой болезнью, у которых развился сепсис, в группу сравнения 76 тяжелообожженных без генерализации инфекции. Сепсис выставлялся на основании критериев Согласительного совета по ожоговой инфекции Китайской медицинской ассоциации (КМА), 2013 г. [2]. Группы пациентов были однородны по возрастному и половому составу, пациенты получили равнозначную ожоговую травму, которая обусловила развитие ожоговой болезни.

Для выявления предикторов развития ожогового сепсиса были проанализированы уровни эпидермального фактора роста (ЭФР), интерлейкинов 1 β , 2, 6, 8, 10

(ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10), фактора некроза опухолей α (ФНО α) на вторые сутки после купирования явлений ожогового шока.

Цитокины определялись в сыворотке крови пациентов иммуноферментным методом на анализаторе Stat Fax 3200, наборами АО «ВЕКТОР-БЕСТ» согласно инструкции производителя. Различия между количественными признаками в различных группах выявлялись при помощи критерия Манна-Уитни (U). Для определения качества прогностических критериев применен ROC-анализ.

Результаты и их обсуждение. Для выявления предикторов развития ожогового сепсиса были проанализированы уровни эпидермального фактора роста (ЭФР), интерлейкинов 1 β , 2, 6, 8, 10 (ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10), фактора некроза опухолей α (ФНО α) на вторые сутки после купирования явлений ожогового шока у 120 пациентов с ожоговой болезнью, у которых развился сепсис, и у 76 тяжелообожженных без генерализованной инфекции.

ЭФР - белок, стимулирующий клеточный рост и клеточную дифференцировку эпителиального покрова путём связывания с рецептором эпидермального фактора роста на поверхности клеток, после чего стимулирует активность внутриклеточных тирозинкиназ. Эксперименты на животных показывают увеличение уровня EGF в первые 7 дней после ожоговой травмы [3,4].

ИЛ1 β – провоспалительный цитокин, член семейства интерлейкина 1. ИЛ-1 β синтезируется в виде предшественника. Активная форма образуется в результате отщепления части предшественника каспазой-1 либо матриксными металлопротеиназами. При ожоговой травме уровень ИЛ-1 β повышается спустя 1 час после травмы [3,4].

ИЛ2 продуцируется Т-клетками в ответ на антигенную и митогенную стимуляцию. Синтезируется в виде предшественника. Уровень ИЛ-2 повышается уже через 1 час после термического воздействия достигая максимального уровня на 1 сутки. Далее уровень постепенно снижался и на 7 сутки немного превышал нормальное значение [3,4].

Интерлейкин-6 представляет собой плеiotропный цитокин, конститутивно экспрессируемый в лейкоцитах, печени, селезенке и почках. ИЛ6 обладает широким спектром иммунных функций, включая модуляцию реакции острой фазы, индукцию лихорадки, стимуляцию выработки гормона стресса, кроветворение и созревание, и активацию иммунных клеток. Уровень ИЛ6 повышается у пациентов с ожоговой травмой [3,4].

Провоспалительный хемокин ИЛ8 образуется макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками. ИЛ 8 способствует миграции и активации нейтрофилов, стимулирует хемотаксис и окислительный взрыв. Сывороточный уровень ИЛ8 достигает пика после термического повреждения. Также есть исследования о корреляции значения ИЛ8 с сепсисом. Так, у пациентов с повышенным уровнем ИЛ8 (> 234 пг / мл) велика вероятность развития сепсиса. Однако, подобная связь не была обнаружена у обожженных детей, у которых были низкие значения ИЛ8 в сыворотке (<234 пг / мл) [3,4].

Противовоспалительный цитокин ИЛ10 регулирует пролиферацию и активацию иммунных клеток, таких как макрофаги, В-клетки, Th1-клетки и NK-клетки. ИЛ10 ингибирует выработку провоспалительных цитокинов. Концентрация ИЛ10 в

сыворотке крови снижалась через 1 час после термической травмы. Затем наблюдалось постепенное повышение концентрации, а на 7 сутки уровень данного цитокина достигал максимального значения. Установлено, что при сепсисе высокий уровень ИЛ10 связан с тяжестью инфекции у новорожденных [3,4].

Фактор некроза опухолей-альфа продуцируется несколькими типами клеток в ответ на различные стрессоры, включая эндотоксин, бактериальные продукты, активацию системы комплемента, другие цитокины, гипоксемию и ишемию-реперфузию. Уровень ФНО α повышается у пациентов с ожоговой травмой. Есть исследования, указывающие на влияние данного полиморфизма на восприимчивость к септическому шоку и тяжесть его течения [3,4].

Уровни цитокинов и эпидермального фактора роста у тяжелообожженных пациентов после купирования ожогового шока на 2 сутки приведены в таблице 1.

Табл. 1 – Уровни эпидермального фактора роста и цитокинов у тяжелообожженных пациентов после купирования явлений ожогового шока, n=196

Цитокин/хемокин	Пациентов с сепсисом, n=120	Пациенты без сепсиса, n=76	U, p
ЭФР, пг/мл	49,00 (33,0; 112,0)	128,00 (34,5; 226,0)	U=105,0, p=0,030
ИЛ1 β , пг/мл	95,00 (45,0; 110,0)	3,5 (3,3; 3,9)	U=249,0, p=0,750
ИЛ2, пг/мл	3,20 (2,2; 3,4)	2,20 (1,90; 3,0)	U=167,0, p=0,112
ИЛ6, пг/мл	240,00 (38,0; 400,0)	80,00 (72,50; 130,0)	U=43,0, p=0,004
ИЛ8, пг/мл	95,00 (45,0; 110,0)	50,0 (35,0; 87,5)	U=178,0, p=0,138
ИЛ10, пг/мл	34,00 (14,5; 50,0)	18,0 (8,3; 22,5)	U=101,0, p=0,026
ФНО α , пг/мл	2,90 (2,7; 3,0)	2,3 (2,2; 2,8)	U=189,0, p=0,186

Достоверных различий между уровнями ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ8, ФНО α после купирования явлений ожогового шока в группах пациентов без сепсиса и с сепсисом не выявлено (p<0,05). Уровни ЭФР у пациентов с развившемся в последующем сепсисе (49,00 (33,0; 112,0) пг/мл) были достоверно ниже, чем у пациентов без сепсиса (128,00 (34,5; 226,0) пг/мл, U = 105,0, p=0,030), в то время как содержание ИЛ6 и ИЛ10 – выше (p=0,004 и p=0,026 соответственно). Так, у пациентов с сепсисом уровни ИЛ6 и ИЛ10 составили 240,00 (38,0; 400,0) пг/мл и 34,00 (14,5; 50,0) соответственно, а у пациентов без сепсиса - 80,00 (72,50; 130,0) пг/мл и 18,0 (8,3; 22,5) пг/мл соответственно.

Для установления оптимальных диагностических порогов развития сепсиса был проведен ROC-анализ. Оптимальный прогностический порог ЭФР для развития сепсиса составил 112 пг/мл (AUC=0,790 p=0,003), т.е. сепсис при уровне ЭФР равном и менее 112 пг/мл может быть спрогнозирован с точностью 76,1% (чувствительность – 77,2%, специфичность – 75,0%). Точка отсечения для ИЛ6 составила 160 пг/мл (AUC=0,857 p=0,003), т.е. сепсис при уровне ИЛ6 равном и более 160 пг может быть спрогнозирован с точностью 87,0% (чувствительность – 85,7%, специфичность – 88,9%). Согласно ROC-анализу, при уровне ИЛ10 равном и более 40 пг/мл может прогнозироваться развитие генерализованной инфекции с точностью 81,2% (чувствительность – 77,2%, специфичность – 85,1%, AUC=0,787 p=0,022).

Выводы: снижение уровня ЭФР ниже 112 пг/мл (p=0,003), рост уровня ИЛ 6 свыше 160 пг/мл (p=0,003) и увеличение значения ИЛ 10 свыше 40 пг/мл (p=0,022)

после купирования ожогового шока являются предикторами развития сепсиса при ожоговой болезни.

Литература

1. Ожоговый сепсис: особенности развития и ранней диагностики / И. В. Шлык [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2009. – Т. 6, № 5. – С. 16–24.
2. Diagnostic criteria and treatment protocol for post-burn sepsis / P. Yizhi [et al.] // Crit. Care. – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 406.
3. Inflammatory cytokines and their prognostic ability in cases of major burn injury / J. Hur [et al.] // Ann. Lab. Med. – 2015. – Vol. 35, № 1. – P. 105–110.
4. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 / R. P. Dellinger [et al.] // Intensive Care Med. – 2013. – Vol. 39, № 2. – P. 165–228.
5. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer [et al.] / JAMA. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810.