

Симонян М.А.

**Моноцитарный хемоаттрактантный протеин - 1 как показатель эндотелиальной дисфункции при ожоговой болезни***ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра патологической физиологии им. акад. А.А. Богомольца**Научный руководитель: д.м.н. Моррисон В.В.***Резюме**

В последнее время все больше внимание комбустиологов привлекает проблема развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у пострадавших с термической травмой.

В начальной фазе ожоговой болезни наблюдаются выраженные расстройства микроциркуляции, которые создают предпосылки для утяжеления ее течения и могут привести к развитию СПОН. Существенную роль при этом играет повреждение эндотелия сосудов. По мнению ряда авторов (Петухов В.А. и соавт., 2009, И.С. Сидорова и соавт., 2010) уровень дисфункции эндотелия позволяет прогнозировать как различные осложнения, так и исход патологического процесса.

В последние годы одним из ведущих направлений в изучении патогенеза различных заболеваний является исследование молекулярных маркеров, характеризующих функциональное состояние эндотелиальной выстилки сосудистого русла. Одними из ведущих маркеров повреждения эндотелия (МПЭ) сосудов является моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1) и количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК).

**Ключевые слова:** моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, эндотелиальная дисфункция, ожоговая болезнь**Цель исследования:** изучить динамику изменений содержания маркеров повреждения эндотелия (МПЭ).**Задачи исследования:** определить критические сроки для измерения уровня МПЭ; изучить их уровень и определить характер изменения концентрации; определить связь между изменением концентрации МПЭ и степенью вовлечения эндотелия в синдром системного воспалительного ответа (ССВО).**Материал и методы**

С этой целью был обследован 51 человек. Из них 32 человека находились на лечении в Саратовском центре термических поражений с ожогами разной степени тяжести, а 19 человек вошли в группу контроля. Критерием включения в исследование было наличие термического ожога, оцененного по индексу Франка (ИФ) в 30 и более баллов, возраст от 16 до 60 лет, а также отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний. Среди пациентов было 23 мужчины, 9 женщин. Средний возраст больных составил  $43,8 \pm 2,8$  лет. Общая летальность составила 13 пациентов (40,6%), из них 12 больных (92,3%) умерли от СПОН.

Больные по тяжести полученной травмы были разделены на 2 группы: первую группу составил 21 пациент с тяжестью травмы по индексу Франка менее 90 баллов, вторую группы составили 11 больных с индексом Франка более 90 баллов.

Обследование пациентов проводили в следующие сроки: 1 сутки (период ожогового шока), 3 сутки (период выхода больных из ожогового шока), 7 сутки (период интоксикации), 15 сутки (период очищения ран от некротических тканей и их инфицирования), 30 сутки (период эпителизации ожогов), 45 сутки (период эпителизации остаточных ран, начало формирования послеожоговых рубцов).

Помимо общего анализа крови, биохимического, и коагулометрического анализов крови всем больным в указанные выше сроки производилось определение уровня MCP-1 в плазме крови с помощью наборов для ИФА.

Сравнение результатов производили между I и II группой, а также с группой контроля.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов (U-критерий Манна-Уитни, коэффициент корреляции Спирмена).

**Результаты**

При получении термической травмы отмечается повышение уровня провоспалительных факторов, обусловленных как системным действием очага термического поражения, так и сдвигами в нейрогуморальной системе регуляции. В ответ на повреждение в организме развивается системная воспалительная реакция, что приводит к росту уровня цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО) и следующему за этим повышению уровня MCP-1. На стадии ожогового шока (1 сутки) этот процесс носит характер острого стрессорного ответа.

В дальнейшем по мере развития процесса воспаления в ожоговых ранах в организме больного развивается ССВО, в большей мере обусловленный поступлением в кровоток бактериальных токсинов из инфицированных раневых поверхностей. При этом отмечается ещё большее повышение концентрации MCP-1, что является закономерным ответом на подобный процесс. Следует отметить, что при термической травме, ожоговые раны служат огромным источником различных цитокинов, хемокинов, токсических субстанций экзо- и эндогенного происхождения. В связи с этим повышение уровня MCP-1 является закономерным.

Число моноцитов периферической крови зависит от концентрации MCP-1. Это видно из данных корреляционного анализа, согласно которым на 7, 30, 45 сутки с момента получения травмы отмечается отрицательная корреляция между уровнем MCP-1 и моноцитозом крови. Кроме этого отмечена отрицательная корреляционная связь между MCP-1 и лейкоцитозом на 7, 15, 30 и 45 сутки с момента травмы, что может говорить о неспецифичности хемотаксического эффекта MCP-1, в сферу влияния которого попадают и нейтрофилы. MCP-1 способствует их миграции через эндотелий во внесосудистое пространство. Таким образом, MCP-1 является фактором, поддерживающим ССВО и поражение эндотелия посредством повреждения цитотоксическими факторами собственных клеток иммунной системы.

Отмечено, что с увеличением срока болезни увеличивается корреляция между МСР-1 и возрастом пациентов. Это может быть связано с тем, что у пожилых пациентов быстрее истощаются резервные возможности для активации клеток РЭС и для поддержания необходимой напряженности работы защитной системы требуется более высокие концентрации МСР-1.

Наличие отрицательной корреляции МСР-1 с концентрацией креатинина сыворотки крови с 1 по 5 этапы исследования включительно и с величиной диуреза со 2 по 6 этапы включительно, по-видимому, обусловлено поражением паренхимы почек во время течения ССВО.

Количество ЦЭК в крови является общепризнанным маркером повреждения эндотелия, которое может быть обусловлено различными факторами экзо- и эндогенной природы. Повышение в крови количества ЦЭК обусловлено ускорением процесса слущивания эндотелиоцитов (ЭЦ), что часто возникает из-за укорочения времени жизни их по причине запуска процесса апоптоза.

При получении термической травмы в организме человека развивается ряд процессов, которые влияют на продолжительность жизни ЭЦ и обуславливают повышение в крови этих клеток. Это в первую очередь – системные нарушения водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, которые возникают в период ожогового шока. При достаточно сильных сдвигах в клетке запускается процесс апоптоза. Однако на 1 этапе исследования не отмечено высоких уровней ЦЭК в крови. Это может быть обусловлено как отсроченностью во времени запущенных процессов, так и невозможностью объективно оценить число пораженных клеток в условиях шоковой централизации кровообращения. Факт наличия во 2 группе более низкого числа ЦЭК может быть объяснен с этих позиций.

В дальнейшем в ожоговых ранах запускается процесс воспаления, что обуславливает выброс в системный кровоток большого количества цитокинов и хемокинов, молекул межклеточной адгезии. В этот период влияние нарушений водно-солевого баланса и КОС на ЭЦ снижается, возрастает влияние цитокинового поражения. Под влиянием провоспалительных цитокинов, медиаторов воспаления, посредством молекул межклеточной адгезии на эндотелии фиксируются нейтрофилы, моноциты, в которых запускается процесс выработки активных форм кислорода, протеолитических ферментов, компонентов системы комплемента. Кроме этого в крови значительно повышается уровень бактериальных эндотоксинов, а также микробных тел, что обусловлено также несколькими факторами. Во-первых, их источником служит ожоговая рана. Во-вторых, в период ожогового шока происходит нарушение трофики кишечной стенки как одного из периферических отделов кровеносной системы. В связи с этим постоянно имеющийся в норме приток из кишечника эндотоксинов многократно возрастает. Эндотоксины обладают выраженными цитотоксическими свойствами, кроме этого они способны адгезироваться на ЭЦ и втягивать их в иммунный процесс, усиливая аутоагрессию со стороны клеток иммунной системы. Это косвенным образом подтверждается наличием положительной корреляции между долей палочкоядерных нейтрофилов и числом ЦЭК в крови.

Также показано отсутствие статистически значимой разницы по числу ЦЭК между 1 и 2 группами больных. Так как группы больных делились только по тяжести полученной термической травмы, можно сделать вывод, что этот фактор не является ведущим в поражении эндотелия сосудов.

Наличие отрицательной корреляционной связи числа ЦЭК и уровня протеинов сыворотки крови свидетельствует о их защитной роли как фактора инактивации токсических агентов, а наличие положительной корреляции между уровнем гликемии числом ЦЭК может свидетельствовать как о повреждающей роли повышенного уровня глюкозы на эндотелий, так и о дисфункции системы поддержания уровня сахара в крови, что также может быть вызвано поражением эндотелия.

Кроме этого наличие нарастающей на более поздних этапах исследования отрицательной корреляции между величиной диуреза и числом ЦЭК свидетельствует о зависимости от состояния эндотелия сосудов функции периферических органов, в частности почек.

#### Выводы

1. Термическая травма сопровождается поражением эндотелия, обусловленной различными причинами.
2. МСР-1 является фактором, поддерживающим системный воспалительный процесс. При этом его выраженность в слабой степени зависит от площади и глубины ожога, но в большей мере отражает степень выраженности активации защитных сил организма.
3. Наиболее важными причинами поражения эндотелия при термической травме следует назвать провоспалительные факторы, выделяемые лейкоцитами, а также повышенный уровень гликемии.

#### Литература

1. Ермолов А.С., Смирнов С.В., Герасимова Л.И. и др. Синдром полиорганной недостаточности у обожженных: проблемы диагностики, профилактики и лечения // Комбустиология. 1999. № 1.
2. Спиридонова Т.Г. Полиорганная дисфункция и недостаточность у обожженных. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора мед. наук. М., 2007. 53 с.
3. Гузенко Б.В., Слесаренко С.В., Новоженина Л.И. Патоморфологические изменения в органах ожоговых больных при развитии сепсиса // Комбустиология. 2005. № 22–23..
4. Миронов А.В., Петухов В.А., САВЕЛЬЕВ В.С., АН Е.С., СЕМЕНОВ Ж.С. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-синдроме и дисметаболических последствиях перитонита // Русский медицинский журнал. 2009.-N 14.-С.881-890.
5. Петрищев Н.Н., Беркович О.А, ВласовТ.Д. Диагностическая ценность определения циркулирующих эндотелиальных клеток в крови // Клиническая и лабораторная диагностика.2001. № 1. С. 50-52'