

которой приводит к дезадаптации иммунного ответа на вирусные заболевания.

Однако суждение о NSE как прогностически опасном факторе неполноценно без учета функционирования системы нейропротекции. Известно о лимитировании нейропротективной активности NSE при нейровоспалении путем ее связывания с катепсином X, в результате чего происходит повреждение регуляторных центров в молекуле NSE, активных в отношении процессов выживания нервных структур [4]. С учетом вирусной этиологии ОГ, подобная нейропротекция требует более глубокого изучения, так как выживание вирусосодержащих нейронов ведет к хронизации процесса, а разрушение нервных структур ассоциировано с повышенным нейродегенераторным потенциалом заболевания.

Таким образом, при оценке сывороточного содержания NSE у пациентов с ОГ, в том числе осложненной развитием ПГН, было выявлено достоверное повышение уровня данной энolahзы в группе пациентов с постгерпетической невралгией. Полученные данные коррелируют с предшествующими результатами нашего исследования системы матриксных металлопротеиназ при ОГ и подтверждают высокую роль особенностей нейронального воспаления в повышении риска хронизации болевого синдрома. Однако, вопрос о фенотипических особенностях пациентов, обуславливающих повышение риска ПГН, требует дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Кныш, С.В., Мачтарева, Е.С., Кузнецов, А.С., Маркелова, Е.В. О диагностических возможностях определения сывороточного содержания белка S100B при опоясывающем герпесе. / РАЖ. – 2019. – Т.16. – №.1. – С. 70-73.
2. Кныш, С.В., Малков, В.А., Чагина, Е.А., Потапенко А.А. Изменение матриксной металлопротеиназы-9 и ее тканевого ингибитора-1 при опоясывающем герпесе. / РИЖ. – 2018. – Т. 12(21). – № 4. – С. 683-685.
3. Haque, A., Capone, M., Matzelle, D., Cox, A. et al. Targeting Enolase in Reducing Secondary Damage in Acute Spinal Cord Injury in Rats. / Neurochem Res. – 2017. – Vol. 42 (10). – P. 2777-2787.
4. Haque, A., Polcyn, R., Matzelle, D., Banik, N.L. New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuro-Inflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection. / Brain Sci. – 2018. – Vol. 8(2). – 33.
5. Hu, X., Leak, R.K., Shi, Y., Suenaga, J. et al. Microglial and macrophage polarization-new prospects for brain repair. / Nat Rev Neurol. – 2015. – Vol. 11(1). – P. 56-64.
6. Lee, Y.J., Kim, J.E., Hwang, I.S., Kwak M.H. et al. Alzheimer's phenotypes induced by overexpression of human presenilin 2 mutant proteins stimulate significant changes in key factors of glucose metabolism. / Mol Med Rep. – 2013. – Vol. 7(5) – P. 1571-8.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА И ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ

Козлова М.Н., Земсков В.М., Алексеев А.А., Барсуков А.А., Шишкина Н.С., Демидова В.С.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России
г. Москва

FEATURES OF IMMUNE STATUS AND IMMUNOCORRECTION IN BURN DISEASE

Kozlova M.N., Zemskov V.M., Alekseev A.A., Barsukov A.A., Shishkina N.S., Demidova V.S.

A.V.

Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow

Ожоговая болезнь характеризуется сложными комплексными сдвигами практически всех систем организма. Ряд изменений, которые возникают при обширных ожогах, особенно более 50% поверхности тела, могут оказаться критическими для организма [1,9,11]. В результате термического повреждения в тканях, а также в крови организма появляются токсины и бактериальные антигены эндогенной и экзогенной природы, которые,

наряду со стрессом и болевой афферентной импульсацией, нарушают межклеточные взаимодействия в иммунной системе организма, в частности взаимодействие клеток с цитокинами, медиаторами нервной и эндокринной систем [4]. Эта ситуация негативно влияет на формирование полноценного адаптивного иммунного ответа на антигены, подавляя его клеточные и гуморальные звенья, что нередко приводит к

инфекционным осложнениям [6,7]. Самым грозным осложнением с высоким риском летальности у тяжелообожженных по-прежнему остается сепсис. Одним из факторов патогенеза развития ожогового сепсиса является резкий дисбаланс иммунного статуса, сопряженный с параллельно идущими процессами: иммунной гиперактивации и иммуносупрессии [4,7,10]. В этой связи активная иммунодиагностика с уточнением типа нарушений ключевых звеньев иммунной системы может служить надежным инструментом в определении тяжести течения ожоговой болезни, выявлении больных с высоким риском генерализации инфекции и септическими осложнениями для обеспечения соответствующей комплексной терапии и своевременной иммуннокоррекции.

Применяемые нами методы (проточная цитометрия, спектрофотометрия, хемилюминисценция) исследования иммунного статуса включают широкую панель конститутивных и функциональных фенотипических показателей на трех типах клеток периферической крови (лимфоциты, гранулоциты, моноциты), уровень основных трех классов иммуноглобулинов и кислородный метаболизм фагоцитов на уровне генерации вне- и внутриклеточных активных форм кислорода. Данный подход требует минимального количества материала и времени и позволяет уже через 1-3 ч получить объективную информацию о полном состоянии иммунного статуса организма.

При оценке прогностической и диагностической значимости маркеров сепсиса важно использовать именно панель иммунных показателей, а не манипулировать только каким-либо мономаркером. В процессе многолетней работы был отобран ряд высокоинформативных иммунных маркеров при конкретных числовых значениях дополнительно к клинико-лабораторным данным, что позволило с высокой точностью диагностировать и прогнозировать развитие септических осложнений на фоне инвазивной раневой инфекции у тяжелообожженных. Впервые, методом статистического анализа была разработана иммунная количественная формула прогноза и диагноза сепсиса, обладающая 95% специфичностью и возможностью прогнозировать сепсис за несколько дней до постановки клинического диагноза. Данная формула состоит из семи конкретных цифровых показателей: дефицит (1) общих лимфоцитов, (2) естественных киллеров, (3) IgG, (4) HLA-DR+ моноцитов и резкое возрастание (5) CD64+ гранулоцитов, (6) палочкоядерных нейтрофилов и (7) лейкоцитарного индекса эндогенной интоксикации [4,12].

Так же ведется изучение кинетики у ожоговых больных мало использованных ранее фенотипических маркеров иммунных клеток (клетки с экспрессией L-селектинов, интегриновых и адгезионных молекул, ре-

цепторов комплемента, эндотоксинов бактерий и ЛПС, аналогов рецептора ФНО, высокоаффинного рецептора для IgG), что дает возможность подойти к поиску еще неизвестных ключевых механизмов иммунопатологии ожоговой болезни и её осложнений [5,6].

Независимо от стадии ожоговой болезни, отмечено достоверное возрастание лимфоидных и гранулоцитарных клеток с экспрессией лиганда ICAM-1 для интегрина LFA-1 у тяжелообожженных, тогда как изменение моноцитарных клеток с экспрессией (CD54+), напротив происходило в сторону дефицита, что может свидетельствовать о повышении локальной миграции и аккумуляции лимфоидных и гранулоцитарных клеток в очаги ожогового поражения с формированием местного иммунитета. При развитии воспалительно-деструктивного процесса в ожоговых ранах обнаружено достоверное возрастание моноцитов с экспрессией нейтральных адгезионных молекул NCAM-1. Дефицит гранулоцитов с экспрессией рецепторов для ЭНД и ЛПС в сочетании с изменением ряда маркеров врожденного иммунитета отражал подавление утилизации бактериальных продуктов нейтрофилами с возрастанием их токсического повреждения и индексов эндогенной интоксикации с микробным или аутоиммунным компонентом, особенно при наличии полирезистентной инвазивной раневой инфекции.

У данной категории пациентов развивался глубокий дефицит естественных Т-киллерных лимфоцитов (CD3+CD56+), выполняющих цитоллиз инфицированных или поврежденных клеток организма и обладающих цитотоксичностью против внутриклеточных микробных и вирусных патогенов, а так же участвующих в регуляции иммуносупрессорных реакций. Нередко сочетание данных изменений с нарушением индексов иммунорегуляции не исключало наличие аутоиммунного процесса в организме. Кроме того, на протяжении длительного времени сохранялся глубокий дефицит субпопуляций естественных регуляторных и эффекторных НК-клеток, синтезирующие цитокины с разнонаправленными киллерными свойствами и цитотоксическим действием.

У пациентов с площадью ожогов более 50% поверхности тела, выявлено возрастание гранулоцитов с экспрессией аналогов рецепторов семейства ФНО при дефиците аналогичных лимфоидных клеток с возможной индукцией спонтанного апоптоза В-лимфоцитов, что отражалось на снижении их количества с развитием гипои иммуноглобулинемии, преимущественно на уровне IgG и реже IgM. Изменения оказывались значительно более выраженными у тяжелообожженных с сепсисом, преимущественно в сочетании с токсическим повреждением нейтрофилов, тяжелой эндогенной интоксикацией с микробным компонентом, на фоне

выраженного лейкоцитоза со сдвигом формулы крови влево, появлением миелоцитов и юных форм нейтрофилов. При развитии сепсиса параллельно резко возрос уровень гранулоцитов с экспрессией рецептора FcγRI (CD64+ Gr), обладающего высоким аффинитетом (сродством) для IgG.

Изменения ряда иммунных фенотипических индексов, отражающих соотношение различных субпопуляций лимфоцитов, дают нам информацию о нарушении активации иммунокомпетентных клеток крови за счет развития дефицита функциональной активности с истощением их резерва, адгезивной и активационной способности на фоне повышенной готовности к апоптозу, что позволяет косвенно судить о развитии иммунодефицитного состояния, возможной хронизации и персистенции инфекции, а также отражать наличие острого воспаления.

При этом особенно важна оценка иммунного статуса и ключевых прогностических маркеров для использования индивидуальной и своевременной иммунотерапии пациентов, основанной преимущественно на иммунозаместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ), которые включены в международные рекомендации лечения сепсиса [8]. Нами использовался отечественный, высокоочищенный и биологически активный ВВИГ – Габриглобин в комплексной терапии у 50 обожженных пациентов для профилактики и лечения сепсиса. В первом случае препарат назначали по 50 мл один раз в сутки в течении 5 дней. Во втором случае – по 50 мл один раз в сутки 10 дней. В обоих случаях получены положительные клинико-иммунологические результаты с общей эффективностью в группе профилактики сепсиса-72% (без габриглобина – 37%), в группе лечения 79% (без габриглобина-32%). Положительные результаты выражались в полном восстановлении дефицита IgG и ключевых иммунных показателей, купировании выраженной эндогенной интоксикации и гиперактивации иммунной системы, улучшении или полном нивелировании основных клинико-лабораторных критериев сепсиса [2,3].

Необходимо отметить, что в повседневной практике на основании вышеизложенного алгоритма иммунологического обследования, с высокой эффективностью мы используем и другие препараты ВВИГ, в т.ч. обогащенные IgM.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Яковлев В.П., Ожоговая инфекция, «Вузовская книга», М, 2010.
2. А.А. Алексеев, В.М. Земсков, М.Н. Козлова, М.Г. Крутиков, А. А Барсуков, М.С. Соловьева, М.А. Ахмадов. Применение Габриглобина для профилактики и лечения сепсиса у тяжелообожженных.// Скорая медицинская помощь. – 2011.-№3.- С. 4-7.
3. Земсков В.М., Алексеев А.А., Козлова М.Н., Барсуков А.А., Соловьева М.С., Ахмадов М.А. Изучение клинико-иммунологической эффективности иммунозаместительной терапии габриглобином при лечении ожоговой болезни и ее осложнений.// РМЖ. -2012. -Т. 20. № 5. – С. 216-222.
4. Земсков В.М., Алексеев А.А., Козлова М.Н., Шишкина Н.С., Гнатенко Д.А., Земсков А.М., Бахов Н.И. Иммунная диагностика септических осложнений при ожогах. // Успехи современной биологии.- 2015. – Т. 135. № 6.- С. 531-541.
5. Земсков В.М., Козлова М.Н., Барсуков А.А., Шишкина Н.С., Земсков А.М., Алексеев А.А., Демидова В.С. Актуальность исследования лимфоидных и фагоцитарных клеток различных фенотипов при ожоговой болезни. // Российский аллергологический журнал.- 2017.- Т. 14. № 1-1. – С. 64-66.
6. М.Н. Козлова, В.М. Земсков, А.А. Барсуков, Н.С. Шишкина, В.С. Демидова, А.А. Алексеев. Иммунологический мониторинг инфекционных осложнений у тяжелообожженных.// Лабораторная служба – 2017- №3, Том 6. – С. 30.
7. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. JAMA. 2011;306:2594–605.
8. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH, IV, Gamelli R, Palmieri TL, Horton JW, et al. American Burn Association Consensus Conference to define sepsis and infection in burns. J Burn Care Res. 2007;28:776–90.
9. Greenhalgh D.G. Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population. // Burns Trauma. 2017; 5: 23. Published online 2017 Aug 8.
10. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. Nature Rev Immunol. 2013;13:862–74.
11. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. N Engl J Med. 2017. Doi: 10.1056/NEJMoa1703058
12. Zemskov VM, Alekseev AA, Gnatenko DA, Kozlova MN, Shishkina NS, Zemskov AM, Zhegalova IV, Bleykhman DA, Bahov NI, Suchkov SV. Composite Biomarker Panel as a Highly Informative and Reliable Tool for Predicting Septic Complications.// Jacobs Journal of Biomarkers – 2016. – Vol. 2(1): 016, p.1-10