

# СВЯЗЬ SN-ПОЛИМОРФИЗМО ГЕНОВ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ



Е. В. ЖИЛИНСКИЙ <sup>1,2</sup>  
С.А. АЛЕКСЕЕВ <sup>3</sup>  
П. В. СКАКУН <sup>2</sup>  
А. В. ГУБИЧЕВА <sup>1</sup>  
Е. В. СУВОРОВЦЕВА <sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГУО «БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

<sup>2</sup> УЗ «ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ»

<sup>3</sup> УО «БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»



**Декларируем об отсутствии конфликта интересов при проведении  
исследования**

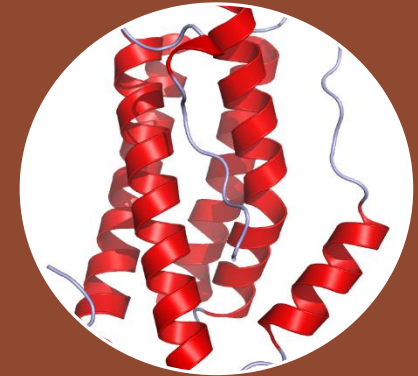
# АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ



Ожоги занимают 3 место в структуре внешних причин смерти (ВОЗ).

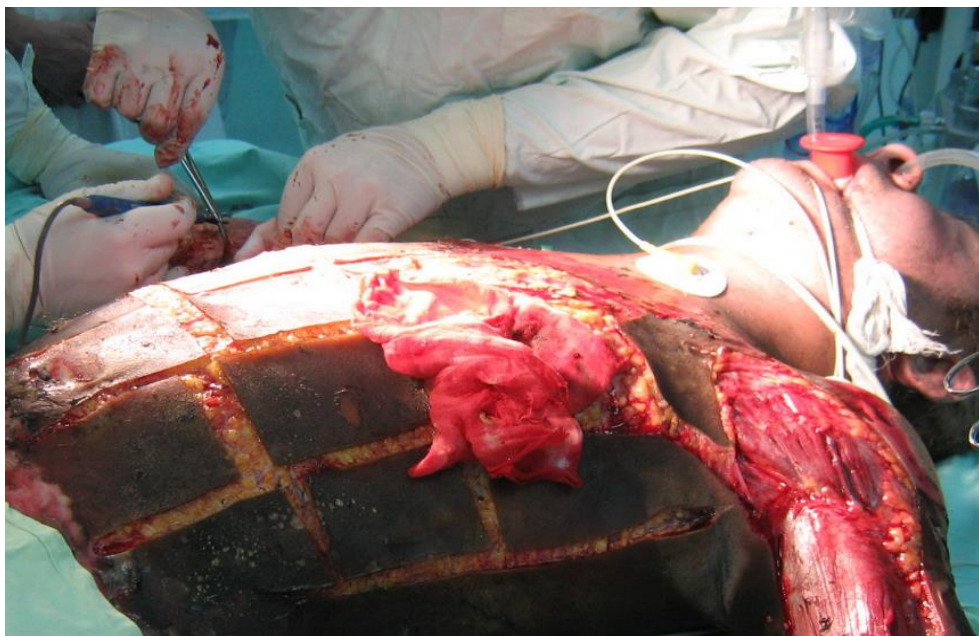


3/4 летальных исходов у пациентов с ожоговой болезнью обусловлены сепсисом.



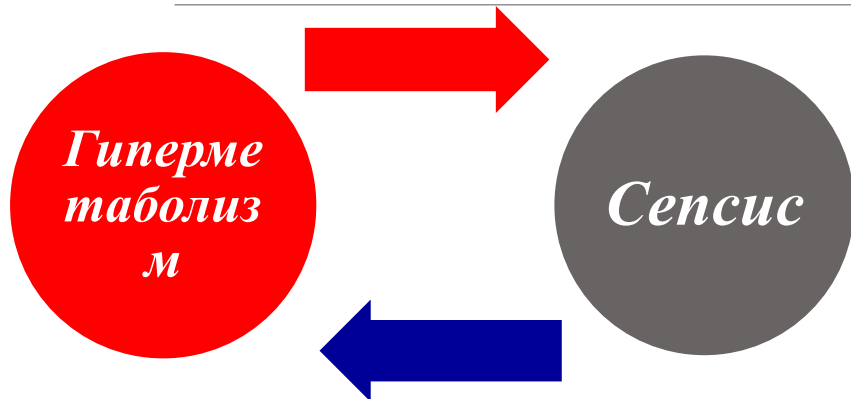
Генетические факторы человека, с учётом современной концепции патогенеза инфекционных осложнений, играют значительную роль в развитии и исходе сепсиса.

# АКТУАЛЬНОСТЬ ОЖОГОВОГО СЕПСИСА



- ✓ **Частота сепсиса** при ИТП свыше 30 етп составляет **30 – 50%** (Лекманов а. У., 2016).
- ✓ **Сепсис** при ожоговой болезни обуславливает **50 – 84%** неблагоприятных исходов.
- ✓ **Стоимость лечения** в странах ЕС - **87 900 – 298 900 евро** (Brussealaers N. et al, 2014).
- ✓ **Сепсис** при ожоговой болезни приводит к развитию **органных недостаточностей и осложнений с высокой летальностью** (ОССН, ОПП L- и E-стадий, ДВС-синдрома, осложненного массивными кровотечениями), обуславливает **рост летальности на 40% и более;**
- ✓ **Пациенты, перенесшие сепсис,** требуют длительной медицинской, социальной и профессиональной **реабилитации** (C. Rhee et al (2013))

# ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОЖОГОВОГО СЕПСИСА

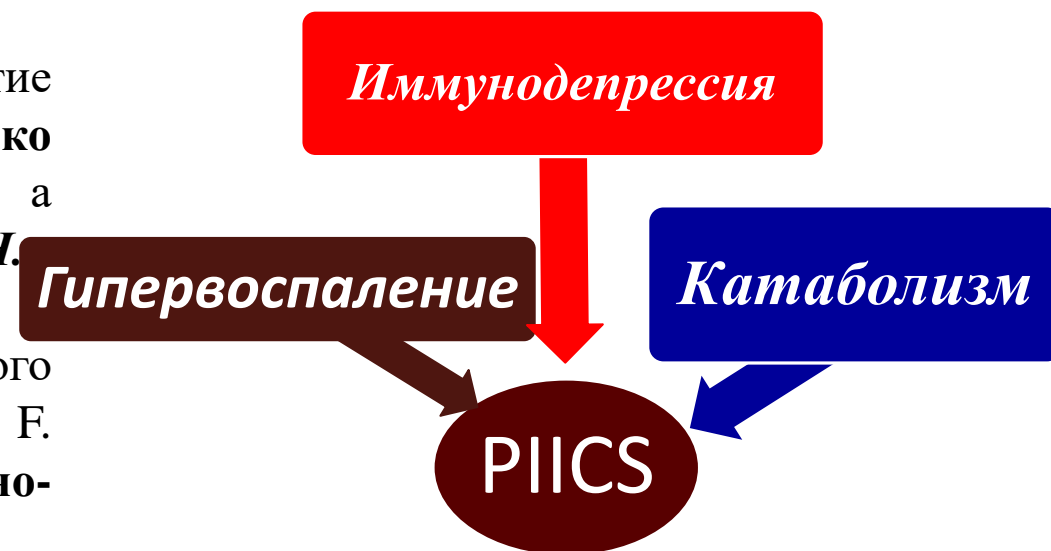


*Гиперметаболический ответ* при ожоговой болезни способствует **развитию сепсиса**, а генерализованная инфекция усиливает гиперметаболизм (**«патологический круг»**)

**Сепсис** – «двухфазный феномен», состоящий из ССВО и КАВО. *При КАВО* развивается иммунодепрессия, что делает возможным развитие нескольких эпизодов сепсиса (*феномен «второго и последующих ударов»*)

Чередования *гипервоспаления и гиповоспаления*. Развитие иммуносупрессии при выраженной гипервоспалении ведет ко вторичным инфекциям, другим эпизодом сепсиса и СПОН, а гипервоспаление - к усилению катаболизма, истощению и СПОН.

Сепсис на фоне иммунодепрессии, гипервоспаления, выраженного катаболизма с множеством эпизодов новой инфекции I. Moldaver и F. More (2012 г.) был выделен в персистирующий воспалительно-иммуносупрессивный катаболический синдром (PIICS).



# ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Цель

Оценить связь SN-полиморфизмов генов противовоспалительного ответа и тяжести течения тяжелой ожоговой травмой и ее осложнений

## Задачи:

1

Изучить встречаемость и влияние SN-полиморфизма гена противовоспалительного ответа (IL4 C(589)T (rs 2243250) на прогноз ожоговой травмы, частоту развития сепсиса и его исход у пациентов с ожоговой болезнью.

2

Определить встречаемость и влияние SN-полиморфизма гена противовоспалительного ответа IL10 A(1082)G (rs 1800896)) на прогноз ожоговой травмы, частоту развития сепсиса и его исход у пациентов с ожоговой болезнью.

3

Оценить влияние SN-полиморфизмов генов, регулирующих образование соединительной ткани (T (-397)C ESR1 rs 2234693, G1226T COL1A1 rs 1800012) на развитие сепсиса у тяжело обожженных



# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Проспективное когортное исследование  
196 пациентов с ожоговой болезнью РОЦ  
БСМП г. Минска**

**Критерии включения: возраст старше 18 лет и  
индекс тяжести поражения (ИТП) более 30  
единиц.**

**Цитокины определялись в сыворотке крови  
пациентов иммуноферментным методом на  
анализаторе Stat Fax 3200, наборами АО  
«ВЕКТОР-БЕСТ» согласно инструкции  
производителя. Определение полиморфизмов  
выполнялось на PCR-амплификаторе в  
режиме RT при помощи наборов ДНК.**

**В качества стандарта диагностики сепсиса у  
тяжело обожженных пациентов  
использовали шкалу согласительного совета  
по ожоговой инфекции Китайской  
медицинской ассоциации (КМА, 2013г.).**

**Статистический анализ проводился при  
помощи программы Statistica 10.0.  
Оценка достоверности при помощи критерия  
Манна-Уитни (U) и  $\chi^2$  (с расчетом критерия  
Фишера), достоверными различия считались  
при  $p < 0,05$ .**

# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Таблица 1. - Возрастно-половые показатели и характеристики травмы пациентов двух групп, n= 196

Показатель	Сепсис, n=120	Без сепсиса, n=76	U ( $\chi^2$ ), p
Возраст, Me(Q1/Q3), лет	51(34,5/58,5)	49(40/59)	U=641,5 p=0,678
мужчины/женщины	3,1/1	11,2/7	$\chi^2=1,91$ , p=0,211
S ожогов, Me(Q1/Q3), % п.т.,	31(31/46,5)	30(20/45)	U=611,5, p=0,457
S глубоких ожогов, Me(Q1/Q3), % п.т.	14(6,5/30)	11(5/19)	U=635,5 p=0,215
Доля пациентов с ТИТ, %	81,7	80,3	$\chi^2=0,55$ , p=0,559
ИТП, Me(Q1/Q3), етп	86(60,5/110,5)	61(45/105)	U=515, p=0,141



# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Таблица 2. - Критерии Согласно совету по ожоговой инфекции КМА, 2013

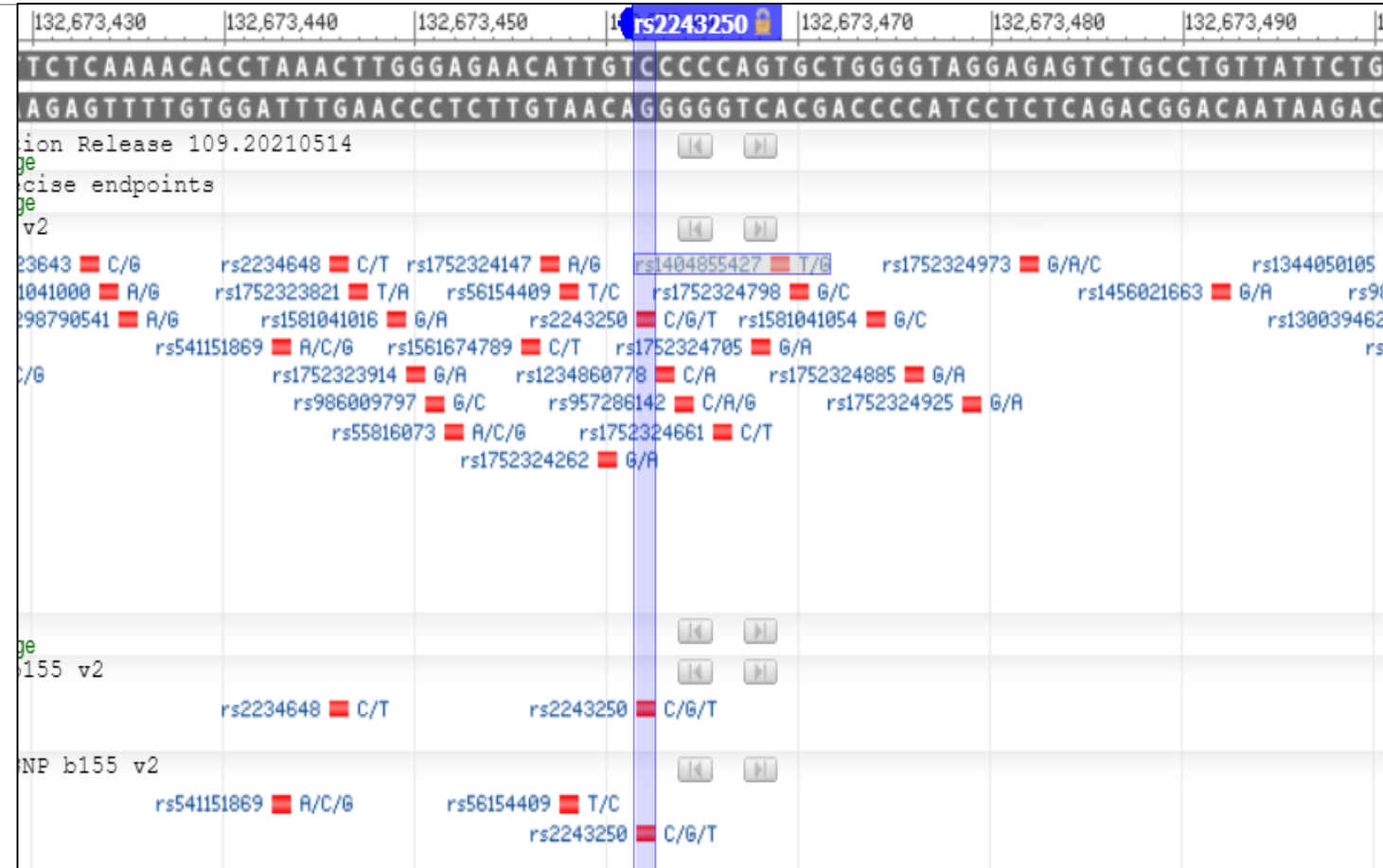
Критерии воспалительного ответа	Документально подтвержденные признаки инфекции
<ul style="list-style-type: none"><li>– гипертермия (<math>&gt; 39,0^{\circ}\text{C}</math>) или гипотермия (<math>&lt; 36,5^{\circ}\text{C}</math>)</li><li>– тахикардия (<math>&gt; 110</math> ударов в минуту)</li><li>– тахипноэ (<math>&gt; 25</math> дыхательных движений в минуту)</li><li>– тромбоцитопения (количество тромбоцитов <math>&lt; 100\ 000/\text{мкл}</math>)</li><li>– гипергликемия при отсутствии сахарного диабета <math>&gt; 12</math> ммоль/л</li><li>– невозможность продолжения энтерального кормления <math>&gt; 24</math> ч</li><li>– лейкоциты <math>&gt; 15</math> тыс/мкл или <math>&lt; 5</math> тыс/мкл</li><li>– гипернатриемия <math>&gt; 155</math> ммоль/л</li><li>– нарушение ментального статуса</li><li>– прокальцитонин <math>&gt; 0,05</math> нг/мл</li></ul>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Ответ на антибиотико-терапию</li><li>2. Гемокультура</li></ol>
<b>Минимальное количество признаков</b>	
<b>6 и более критериев</b>	<b>1 и более критериев</b>

# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## ПОЛИМОРФИЗМ C(-589)T IL4 RS2243250

- При данной мутации происходит замена нуклеотида **цитозина на тимин** в регуляторной области гена интерлейкина 4.

- При варианте **-589T** уровень продукции ИЛ-4 повышен, что приводит к угнетению клеточного иммунитета и повышению уровня IgE.



# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## ПОЛИМОРФИЗМ C(-589)T IL4 RS2243250

*Таблица 3. – Доля пациентов с аллелью -589 T IL4*

Показатель	Доля, %	$\chi^2$	p
У умерших пациентов	20,82	0,01	1,000
У выживших пациентов	20,59		
У пациентов с сепсисом	<b>32,47</b>	<b>5,11</b>	<b>0,031</b>
У пациентов без сепсиса	<b>11,24</b>		
Неблагоприятный исход при сепсисе	22,22	2,35	0,170
Благоприятный исход при сепсисе	31,25		

Аллель гена противовоспалительного ответа, который усиливает выработку ИЛ4 (**-589 T IL4R rs 2243250**), чаще встречалась у пациентов с сепсисом.

Не выявлено связи между тяжестью течения тяжелой ожоговой травмы и сепсиса с SN-полиморфизмам **rs 2243250**.

# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## ПОЛИМОРФИЗМ A(-1082)G IL10 RS1800896

- Однократная замена аденина на гуанин в регуляторной области гена интерлейкина 10.
- При варианте -1082G уровень продукции интерлейкина 10 повышен, что способствует иммуносупрессии.
- Наличие варианта -1082G обуславливает пониженную устойчивость организма к патогенам.



# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## ПОЛИМОРФИЗМ A(-1082)G IL10 RS1800896

*Таблица 4. – Доля пациентов с аллелью -1082G IL 10*

Показатель	Доля, %	$\chi^2$	p
У умерших пациентов	54,17	0,43	0,629
У выживших пациентов	61,76		
У пациентов с сепсисом	<b>77,64</b>	<b>6,39</b>	<b>0,017</b>
У пациентов без сепсиса	<b>38,17</b>		
Неблагоприятный исход при сепсисе	51,14	1,85	0,251
Благоприятный исход при сепсисе	64,84		

Аллель гена воспалительного ответа, который усиливает выработку ИЛ10 (**-1082 G IL10 rs 1800896**), чаще встречалась у пациентов с сепсисом.

Не выявлено связи между тяжестью течения тяжелой ожоговой травмы и сепсиса с SN-полиморфизмам и **rs 1800896**.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1

Высокая вероятность развития сепсиса у пациентов с ожогами наблюдается при IL4 C(589)T (rs 2243250) – наличии минорной аллели (Т) в гомозиготном и гетерозиготном состоянии.

2

Высокая вероятность развития сепсиса у пациентов с ожогами наблюдается при IL10 A(1082)G (rs 1800896) – наличии минорной аллели (G) в гомозиготном и гетерозиготном состоянии.

3

Нами не выявлено связи между тяжестью течения тяжелой ожоговой травмы и сепсиса с SN-полиморфизмами rs 2243250 и rs 1800896.

4

Выявление вышеуказанных аллелей свидетельствует о высокой вероятности развития инфекционных осложнений (сепсиса) у пациентов с ожогами, что обуславливает необходимость проведения тщательной медицинской профилактики инфекционных осложнений (мониторинг источников инфекции, своевременное оперативное лечение, коррекция проводимого лечения).