УДК 616-001.17-092

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ

Симонян Е.В. [1], Осиков М.В.[1], Агеева А.А.[1], Федосов А.А.[2], Бычковских В.А.[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: prof.osikov@yandex.ru;
[2]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: fedosov.76@mail.ru

Термическая травма (ТТ) представляет актуальную медико-социальную проблему в связи с высокой распространенностью, полным или временным ограничением трудоспособности, различными осложнениями и недостаточной эффективностью терапевтических подходов. Изучение патофизиологии ТТ позволит совершенствовать имеющиеся методы диагностики и лечения, снизить летальность и вероятность осложнений при ТТ. Цель работы – провести анализ данных литературы, посвященных патофизиологии ТТ и ее осложнениям. Для изучения патогенеза изменений гомеостаза при ТТ используют методы моделирования *in silico*, *in vivo* (с использованием мышей, крыс и др.) с разными повреждающими агентами и временем экспозиции. Чрезмерная и длительная воспалительная фаза ТТ расширяет область альтерации, удлиняет болевой синдром и ухудшает репарацию, повышает вероятность осложнений. Ключевыми участниками фазы пролиферации и ремоделирования являются макрофаги, кератиноциты, фибробласты, эндотелиоциты, функция которых направлена на восстановление поврежденных тканей, повышение прочности и стабильности ожогового рубца. На всех этапах раневого процесса продемонстрирована регуляторная роль тучных клеток, микроРНК, эритропоэтина, половых гормонов и др. факторов. Синдром гиперметаболизма при ТТ связан с потерей мышечной массы, остеопенией, развитием резистентности к инсулину и гипергликемией, печеночной недостаточностью. Дисфункция митохондрий и симпатикотония при ТТ приводят к нарушению сердечной деятельности, а генерализованная вазодилатация и гиперкоагуляция – к почечной недостаточности. Патологическое рубцевание при ТТ связывают с масштабами повреждения, особенностями кровоснабжения и механобиологии кожи, наличием эндотелиальной дисфункции и цитокиновой дизрегуляции. Патогенез инфекционных осложнений после ТТ включает изменение иммунитета, включая избыточные иммуносупрессивные реакции, нарушение субпопуляционного состава нейтрофилов, а также микрофлоры кожи, в том числе лекарственно устойчивые микроорганизмы, способные к образованию биопленок. Эскалация провоспалительных реакций при ТТ сопряжена с формированием SIRS (синдром системного воспалительного ответа) и полиорганной недостаточности, а противовоспалительных – с CARS (синдром компенсаторного противовоспалительного ответа) и сепсиса.

Ключевые слова: термическая травма, ожоги, патогенез, патофизиология, осложнения.

MODERN ASPECTS OF PATHOPHYSIOLOGY OF THERMAL INJURY

Simonyan E.V.[1], Osikov M.V.[1], Ageeva A.A.[1], Fedosov A.A.[2], Bychkovsky V.A.[1]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: prof.osikov@yandex.ru;
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, e-mail: fedosov.76@mail.ru

Thermal trauma (TT) is an urgent medical and social problem due to the high prevalence, complete or temporary disability, various complications and insufficient effectiveness of therapeutic approaches. The study of the pathophysiology of TT will improve existing methods of diagnosis and treatment. To study the pathogenesis of changes in homeostasis in TT use modeling methods in silico, in vivo with different damaging agents and exposure times. Excessive inflammatory phase of TT expands the area of alteration, lengthens the pain syndrome and worsens the repair, increases the likelihood of complications. The key participants in the proliferation and remodeling phase are macrophages, keratinocytes, fibroblasts, and endotheliocytes, whose function is aimed at restoring damaged tissues, increasing the strength and stability of the burn scar. At all stages of the wound process, the regulatory role of mast cells, microRNA, erythropoietin, sex hormones was demonstrated. Hypermetabolism syndrome in TT is associated with loss of muscle mass, osteopenia, development of insulin resistance and hyperglycemia, liver failure. Mitochondrial dysfunction and sympathicotonia in TT lead to heart failure, and generalized vasodilation and hypercoagulation lead to renal failure. Pathological scarring in TT is associated with the extent of damage, features of blood supply and

mechanobiology of the skin, the presence of endothelial dysfunction and cytokine dysregulation. The pathogenesis of infectious complications after TT includes changes in the immune system. The escalation of Pro-inflammatory reactions in TT is associated with the formation of SIRS and multi – organ failure, while anti-inflammatory reactions are associated with CARS and sepsis.

Keywords: thermal injury, burns, pathogenesis, pathophysiology, complications.

По данным ВОЗ, ежегодно около 11 млн человек нуждаются в медицинской помощи после ожогов, многие из них имеют временное ограничение трудоспособности, в 2018 г. в мире от ожогов умерли более 200 тыс. человек [1; 2]. На долю термической травмы (ТТ) приходится около 80% от всех ожогов. Наиболее частыми причинами ТТ являются горячая жидкость и пламя, у 2/3 больных площадь ожога составляет менее 10% поверхности тела, а преимущественный контингент больных – молодые мужчины, в детском возрасте половые различия отсутствуют [3]. Согласно сведениям ООН, средняя смертность при ТТ в низкоразвитых странах по сравнению с высокоразвитыми в 3 раза выше, особенно у мужчин. При этом ТТ является третьей по частоте причиной смерти детей в возрасте от 5 до 9 лет [4].

Несмотря на значительные достижения в лечении ожогов, применение пересадки кожи, стволовых клеток и др. методов, медленное заживление, присоединение инфекции и образование рубцов, в том числе патологических, составляют ключевые проблемы в комбустиологии, приводящие к удлинению сроков госпитализации, пожизненным физическим дефектам, снижению качества жизни и эмоциональным расстройствам [5]. Электролитный дисбаланс, инфекционные осложнения, сепсис, острое повреждение почек, полиорганная недостаточность и депрессия представляют основные осложнения, развивающиеся в ранние сроки после ТТ [6]. До 70% всех осложнений после ТТ связаны с инфекцией – это, прежде всего, пневмония, инфекции мочевыводящих путей [7]. Кроме указанных, внимание привлекают долгосрочные неблагоприятные последствия ТТ: патологическое рубцевание, изменения метаболизма в виде гиперметаболического и гипервоспалительного ответов, SIRS, риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (ИБС), заболеваний ЖКТ, опорно-двигательного аппарата (артропатии, дорсопатии и остеопатии, особенно у женщин), нервной системы (повышение частоты возникновения мигрени и эпилепсии, цереброваскулярной патологии), тревоги и депрессии, синдрома хронической усталости, сахарного диабета, злокачественных новообразований (пациенты после ТТ независимо от пола и возраста чаще страдают раком полости рта, гортани, печени, дыхательных путей и пищевода) и др. патологии [8]. К долгосрочным последствиям относят и повышенную восприимчивость к инфекционным заболеваниям спустя несколько месяцев после перенесенной ТТ, в частности бактериальной и вирусной пневмонии, гриппу и другим ОРВИ [9]. По мнению комбустиологов, основными факторами снижения смертности от ТТ

выступают детальное понимание патофизиологии ожогов, разработка патогенетически обоснованных методов терапии и нутритивной поддержки [10].

Цель работы – провести критический анализ современных данных литературы, индексированных в базах данных Pubmed, посвященных патофизиологии термической травмы и ее ранних и долговременных осложнений.

Понимание патофизиологии ТТ основано на изучении изменений гомеостаза у больных с ожогами различной степени тяжести и площади поражения, а также при экспериментальном моделировании термических поражений. В качестве основных экспериментальных объектов при моделировании ТТ выбирают крыс, мышей, кроликов или свиней, каждый из них имеет свои преимущества и недостатки. Многие исследователи при моделировании ТТ в качестве экспериментального животного выбирают мышь в связи с экономичным содержанием, эффективным воспроизводством, коротким временем заживления, наличием генетически модифицированных линий с измененными компонентами иммунной системы [11]. Однако использование мышей не позволяет получать достаточный для всестороннего изучения иммунного статуса и других показателей гомеостаза объем крови, имеются различия с человеком в структуре цитокинов и их рецепторов, в нейтрофилах мыши отсутствуют дефенсины, тонкая кожа заживает большей частью за счет сокращения, а не реэпителизации и грануляции, как у людей, обилие волосяных фолликулов со стволовыми клетками ускоряет заживление и практически исключает вероятность формирования патологических рубцов. Продолжительность жизни кожного волоса у мышей составляет 3 недели, что значительно меньше по сравнению с человеком, кроме этого, в коже мышей и свиней при моделировании ТТ не формируются пузыри [12].

Кожа крыс также имеет ряд особенностей по сравнению с человеческой, прежде всего, заслуживают внимания меньшая эластичность и низкая адгезия с подкожными структурами, заживление раны путем сокращения, меньшая подверженность послеожоговой иммуносупрессии и инфекционным осложнениям. Заживление кожи у крыс не зависит от экзогенного поступления витамина С, необходимого для синтеза коллагена, так как в организме крысы синтезируется витамин С за счет наличия L-глюконолактона, превращающего L-глюконогаммалактон в витамин С [13]. Многие исследователи полагают, что крыса как экспериментальный объект при моделировании ТТ вполне приемлема и во многом превосходит мышь, особенно в отношении системных метаболических изменений [14]. Кролик довольно редко применяется для моделирования ТТ, однако это подходящий объект для изучения при ТТ изменений энергетического обмена, мышечной дистрофии, гиперметаболических последствий, особенно нарушений липидного обмена, так как имеет

сходство в составе липопротеинов с человеком [15]. Анатомические и физиологические параметры кожи свиньи очень похожи на человеческие: толщина эпидермиса, связь с подкожными элементами, волосы, размер, ориентация и распределение кровеносных сосудов в дерме, эпидермальные ферменты, липидная пленка и др. Все это делает свинью идеальным объектом для изучения ожогов в эксперименте, однако подверженность инфекционным осложнениям, а также стоимость и условия их содержания и воспроизводства являются ограничивающими факторами [16]. В настоящее время широко применяются методы математического моделирования (*in silico*) изменений гомеостаза при ТТ с использованием мощных компьютеров и соответствующего программного обеспечения, в том числе таким образом изучают при ТТ про- и противоспалительные реакции, гиперметаболизм, перекрестные реакции цитокинов, межклеточную коммуникацию и др. особенности. Важно, что моделирование *in silico* также позволяет оценивать терапевтические вмешательства при ТТ до их применения на доклиническом этапе [17].

В качестве этиологического фактора при экспериментальном моделировании ТТ используют нагретую воду с температурой от 50 °С и выше, горячий воздух, пламя, нагретый металл, электричество и др. факторы для контакта, как правило, с кожей в области спины [18]. Основным недостатком применения металлического стержня является неоднородность его температуры во время контакта с кожей, модель электрического ожога очень сложна и требует крупных животных. Модель с использованием горячей воды является наиболее частой и рассматривается некоторыми исследователями как стандарт ТТ, кроме того, ожоги от горячих жидкостей – это основная причина ТТ у детей и пожилых людей [19]. По результатам систематического обзора с оценкой 116 исследований, подходы экспериментаторов в отношении времени контакта воды с кожей крайне вариабельны: от 10 до 25 с для воды различной температуры. Контрольные точки исследования при экспериментальной ТТ определяются поставленной задачей: для изучения фазы воспаления и пролиферации – до 14-20 суток, фазы ремоделирования – до 10 недель и дольше [14].

В патогенезе ожогов традиционно выделяют три фазы: воспаления, пролиферации и ремоделирования [12]. В ответ на термическое повреждение в очаге ТТ высвобождаются медиаторы воспаления (гистамин, провоспалительные цитокины и др.) и свободные радикалы (активные формы кислорода (АФК) и азота), которые расширяют зону повреждения, приводят к вазодилатации и отеку, затем в результате хемотаксиса в очаг мигрируют нейтрофилы и моноциты, последние трансформируются в макрофаги, их эффект – фагоцитоз некротических тканей и патогенов, синтез факторов роста. Важно, что в ходе вторичной альтерации первичный очаг ТТ может быть значительно расширен за счет эффектов аутокоидов клеточного и плазменного генеза, АФК, нарушения васкуляризации

[20]. Формирование струпа также ограничивает кровоток в очаге ТТ и способствует расширению зоны повреждения. В этом отношении определенный интерес вызывают экспериментальные терапевтические стратегии в ранние сроки ТТ, направленные на блокаду аутокоидов, в частности IFN-γ, однако эти данные противоречивы [21]. Отек формируется в первые 8 ч после ТТ и сохраняется в течение не менее 18 ч. Чрезмерная и длительная воспалительная фаза усиливает боль и ухудшает заживление.

В пролиферативную фазу увеличивается количество резидентных клеток – кератиноцитов, фибробластов, эндотелиоцитов, формируется грануляционная ткань [22]. Фибробласты дифференцируются, в том числе за счет эффектов ИЛ-22, в миофибробласты, участвующие в сокращении кожи при закрытии раневого дефекта, синтезе коллагена преимущественно III типа [23]. Всего в настоящее время в дерме выделяют 12 подгрупп фибробластов. При заживлении раны в регенерации эпидермиса, пролиферации и дифференцировке эпителиальных клеток, и противовирусной защите показана роль ИЛ-27 [24]. Эта фаза заканчивается распадом временного внеклеточного матрикса, снижением количества гиалуроновой кислоты, увеличением – хондроитинсульфата в очаге ТТ [25]. В фазу ремоделирования, которая длится не менее 1 года, разворачиваются события, направленные на восстановление архитектуры поврежденной ткани [26]. Многие клетки погибают путем апоптоза, матриксные металлопротеиназы (MMP), продуцируемые макрофагами, удаляют избыток коллагена, коллаген III типа заменяется на коллаген I типа, его волокна перекрестно связываются для повышения прочности и стабильности.

Морфологически ожоговая рана делится на три зоны в зависимости от разрушения тканей и изменения кровотока (рис. 1): 1) коагуляции (область первичной альтерации, некроз тканей, денатурация и коагуляция белков); 2) ишемии (снижение перфузии, окислительный стресс, обратимые до 24-48 ч изменения, аутофагия в течение первых часов, позднее – апоптоз и некроз); 3) гиперемии (усиленный кровоток обеспечивает восстановление клеток за исключением случаев присоединения инфекции или дополнительных повреждений) [27].

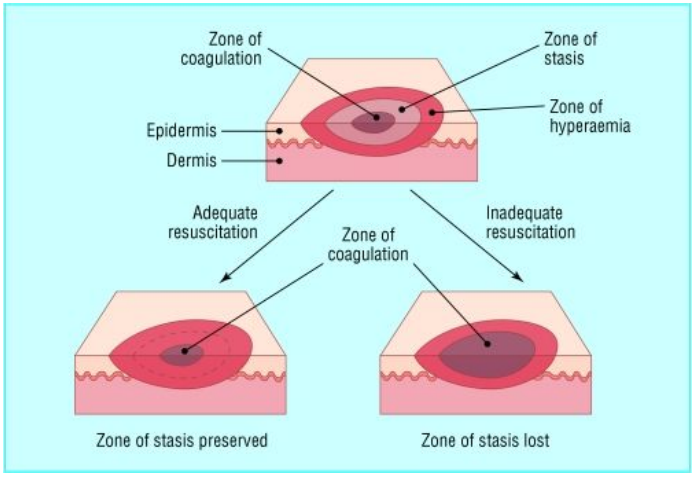

Рис. 1. Области повреждения в ожоговой ране (по [27])

Тучные клетки, в большом количестве присутствующие в коже в норме, одними из первых реагируют на термическое повреждение и рассматриваются как резидентные воспалительные клетки, содержащие в гранулах широкий спектр преформированных медиаторов и синтезирующие их *de novo* после ТТ. Медиаторы тучных клеток регулируют не только сосудисто-экссудативные реакции, болевые ощущения, но и активируют пролиферацию фибробластов, синтез коллагена, участвуют в ремоделировании рубца и др. процессах (рис. 2), а ингибирование функции мастоцитов при ТТ рассматривается как перспективное направление ограничения избыточного рубцевания [12]. Показана роль симпатических нервов в дегрануляции тучных клеток в ожоговой ране. Дегрануляция тучных клеток и высвобождение гистамина, ТНФ-альфа, IL-1β, IL-6 приводит к артериальной и венозной гиперемии, экссудации, активации фагоцитов, а высвобождение фактора роста кератиноцитов, VEGF активирует фибробласты, синтез коллагена, зачастую избыточный с образованием гипертрофических рубцов. Протеаза-4 из тучных клеток выступает в роли хемоаттрактанта для лейкоцитов в воспалительную фазу раневого процесса [28]. Активация синтеза коллагена в том числе связана с активацией химазы мастоцитов сигнального пути TGF-β1/Smads и пролиферации фибробластов. Серотонин, ключевым источником которого в очаге ТТ являются тучные клетки, снижает апоптоз, повышает выживаемость и миграцию фибробластов и кератиноцитов, участвуя таким образом в регуляции заживления ожоговой раны, а применение блокаторов высвобождения эндогенного серотонина приводит к замедлению эпителизации [29].

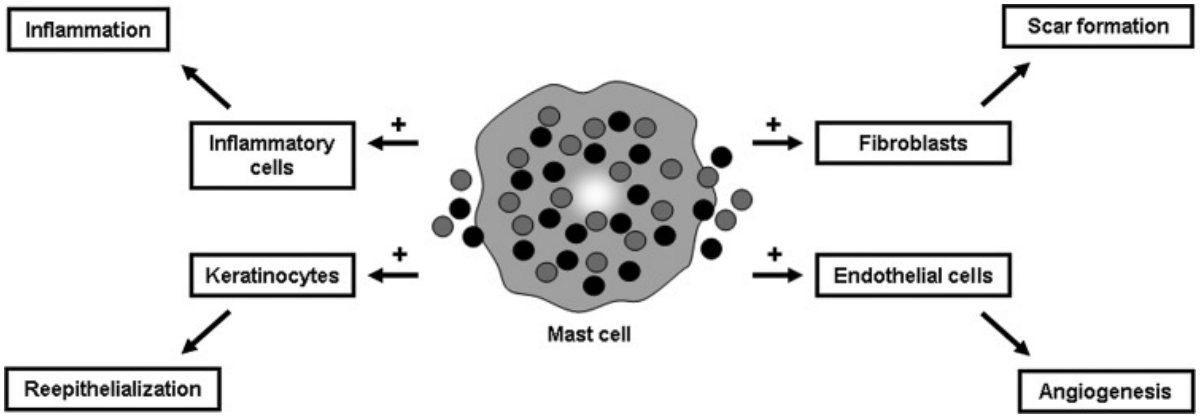

Рис. 2. Функции тучных клеток при заживлении раны (по [30])

Все большее внимание при обсуждении механизма репарации кожных ран и разработке новых эффективных методов регенеративной медицины уделяется микроРНК

[31]. Так, miR-21, miR-29, miR-210, miR-155, miR-31 и др. экспрессируемые в кератиноцитах и фибробластах и др. клетках, участвуют в регуляции заживления раны [32]. miR-155 регулирует IL-17/IL-9 – зависимые воспалительные реакции, и ускоряет миграцию кератиноцитов в очаге повреждения в связи с повышением уровня MMP-2.

Значительную роль в заживлении ожоговой раны отводят HIF-1-альфа, индуктором синтеза которого выступает гипоксия, он активирует ангиогенез и пролиферацию клеток, в том числе через повышение синтеза эритропоэтина, а снижение его уровня в очаге ухудшает репаративные реакции [33]. Ранее нами успешно продемонстрировано влияние эритропоэтина после системного введения и локального применения в составе оригинальной трансдермальной пленки на выраженность воспалительного процесса, редокс-статус и репаративные реакции при экспериментальной ТТ у крыс. Репаративные реакции в ожоговой ране зависят от сенсорной и симпатической иннервации. В эксперименте на животных показано, что сенсорная денервация приводит к задержке заживления раны, в том числе в связи со снижением уровня ИЛ-6, а симпатическая денервация, напротив, ускоряет заживление.

Показано влияние половых гормонов на течение и исход ТТ. У женщин вероятность развития инфекционных осложнений, сепсиса, мультиорганной недостаточности, а также показатели летальности значимо ниже, чем у мужчин [34]. Это обусловлено наличием рецепторов для тестостерона и эстрогена на клетках миелоидных и лимфоидных костного мозга, селезенки, тимуса, зрелых нейтрофилах, лимфоцитах, моноцитах/макрофагах, мастоцитах [35]. В эксперименте показаны противоспалительные и иммуносупрессивные эффекты тестостерона: повышение синтеза ИЛ-10, снижение – провоспалительных цитокинов, активности NK-клеток, снижение экспрессии на фагоцитах TLR4. Эстрадиол, напротив, усиливает клеточный и гуморальный иммунный ответ: активность NK-клеток, синтез IL-1β, IL-6 и TNF-α, ингибирует продукцию IL-10, снижает апоптоз иммунных клеток [36].

Любое повреждение кожи, в том числе ТТ, вызывает изменение поверхностного отрицательного заряда клеток кожи, создавая градиент напряжения между областью повреждения и окружающими тканями, что имеет значение для активации молекул межклеточного взаимодействия интегринов, рецепторов ЭпФР и др. сигнальных молекул, миграции клеток по механизму гальванотаксиса, включая эпителиоциты, фибробласты, лимфоциты, макрофаги, эндотелиоциты и др., что имеет решающее значение для эффективного заживления ран. Указанные факты явились предпосылкой для разработки биоэлектрических пластырей, применения локальной электротерапии, которые показали свою эффективность при повреждении кожи у животных [37].

Скорость заживления ожоговой раны зависит от площади и глубины повреждения, инфильтрации очага нейтрофилами (при тяжелых ожогах она начинается позднее и сохраняется дольше), уровня провоспалительных цитокинов в крови (при тяжелых ожогах выше и устойчивее), своевременной активации клеток Лангерганса, дермальных дендритных клеток и др. факторов [38]. Полагают, что интенсивность и длительность воспалительной фазы является ключевым фактором формирования осложнений в виде инфицирования, системного воспаления и сепсиса, гипертрофических и келлоидных рубцов.

Неблагоприятный исход и формирование осложнений при ТТ определяются выраженностью не только воспалительного, острофазового ответа и иммунных реакций, но и активацией метаболизма в целом, а некоторые биомаркеры могут использоваться в качестве предикторов прогнозирования летальности, в частности сывороточные уровни IL-6, IL-8, Г-КСФ, MCP-1, С-РБ, глюкозы, инсулина, мочевины, креатинина, билирубина [39]. Скорость метаболизма при ТТ возрастает в три раза, а сердечный выброс – в 1,5 раза по сравнению с здоровыми людьми. Синдром гиперметаболизма приводит к потере мышечной массы и плотности костей, повышенный катаболизм белка и потеря аминокислот сохраняются до 1 года, а мышечная слабость – до 5 лет после ТТ [40]. Кроме этого, формируется резистентность к инсулину и гипергликемия, а также усиление липолиза. Изменение метаболизма белой жировой ткани после ТТ, одним из механизмов которого выступает активация NLRP3-зависимых путей, способствует развитию стеатоза печени и печеночной недостаточности [39]. В целом гиперметаболизм рассматривается как фактор ухудшения репарации при ТТ, повышения вероятности инфекционных осложнений, а достижения метабономики должны использоваться при разработке терапевтических стратегий при ТТ [41].

Ключевым механизмом поражения сердца при ТТ выступает дисфункция митохондрий, их деструкция в результате окислительного стресса, накопление цитохрома С в цитоплазме кардиомиоцитов наблюдается уже в первые 24 ч после ожога [42]. Гиперкатехоламинемия при ТТ приводит к увеличению ЧСС и усугубляет гипоксию миокарда, повышается чувствительность ГМК сосудов к вазоконстрикторному действию вазопрессина [43]. Ингибитор миграции макрофагов (MIF) при ТТ оказывает прямое кардиодеструктивное действие, а применение анти-MIF в эксперименте восстанавливает сердечную функцию при ТТ в течение 24 ч [44].

Острое поражение почек при ТТ возникает с частотой от 1 до 30%, связано с ранней полиорганной дисфункцией или осложнением сепсиса и сопряжено с высоким риском смерти [42]. Поражение почек при ТТ в ходе сепсиса обусловлено генерализованной вазодилатацией и гиперкоагуляцией. К органам ЖКТ после ТТ приток крови редуцируется

на 60% как минимум на 4 часа, что приводит к формированию синдрома интраабдоминальной гипертензии и синдрома абдоминального компартмента у ожоговых больных [44]. У больных после ТТ выявляют признаки гепатоцитолиза и печеночной недостаточности [45].

В патогенезе патологического рубцевания после ТТ, кроме глубины и площади повреждения, кровоснабжения кожи в области ТТ, эффектов половых и др. гормонов, генетических особенностей механобиологии дермы и др. факторов, имеет значение эндотелиальная дисфункция, приводящая к гиперпроницаемости сосудов в воспалительную фазу ожога, пролонгации эмиграции лейкоцитов в очаг повреждения, дисфункции фибробластов. Более того, гипертрофические и келлоидные рубцы рассматривают в контексте единого фибропролиферативного нарушения кожи, которые отличаются только степенью эндотелиальной дисфункции. Ряд исследователей полагают, что патологическое рубцевание является следствием хронического воспаления в дерме с избыточной экспрессией IL-1α, IL-1β, IL-6, ТНФ-альфа и др. провоспалительных цитокинов, увеличением количества воспалительных клеток, фибробластов, новообразованных сосудов и коллагена, снижением активности коллагеназы, высоким уровнем TGF-β и его рецептора [46].

Инфекционные осложнения после ТТ связаны с колонизацией раневой поверхности микроорганизмами, в том числе лекарственно устойчивыми формами. Устойчивость микробов к факторам иммунобиологического надзора и антимикробным лекарственным средствам зачастую обусловлена формированием биопленок [47]. Наиболее частыми инфекционными агентами, выделяемыми из ожоговых ран, являются *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumanii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *S. aureus*, биопленкообразование и повышенная резистентность этих возбудителей может приводить к бактериемии и сепсису, септическому шоку, полиорганной недостаточности и смерти [48]. Многие исследователи связывают формирование инфекционных осложнений, включая сепсис, после ТТ с избыточными иммуносупрессивными реакциями, в том числе как компенсацию на длительный, устойчивый провоспалительный ответ. В частности, обусловленными гиперпродукцией и эффектами IL-10, IL-4, TGF-β и PDGF. В последнее время внимание исследователей инфекционных осложнений после ТТ привлекает функциональная гетерогенность нейтрофилов крови и очага ожоговой раны: зрелые сегментоядерные нейтрофилы (CD16 bright / CD62L bright), незрелые нейтрофилы (CD16 dim / CD62L bright), гиперсегментированные нейтрофилы (CD16 bright / CD62L dim), клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSCs) [49].

Глубокая ТТ может приводить к повреждению нервов, разрушению дистальных аксонов (дегенерация Валлера) и формированию ростового конуса на поврежденном нерве, как правило, под влиянием факторов роста, продуцируемых иммунными клетками [12]. Такие изменения нервов сопровождаются частичной или полной потерей сенсорных или моторных функций, появлением парестезии и боли. Кроме этого, ряд медиаторов воспаления в очаге ТТ сами связаны с болью (брадикинин) или снижают механический порог С-ноцицепторов (ТНФ-альфа).

Динамика изменений количества и функциональной активности клеток и гуморальных факторов в очаге ТТ определяет уже через 4 ч формирование провоспалительных реакций, при максимальной выраженности – синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) и одновременно компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS), которые сохраняются до 90 суток после ТТ и отражают активность реакций врожденного и адаптивного иммунитета, дизрегуляцию иммунного ответа; их клинические последствия отражены на рис. 3.

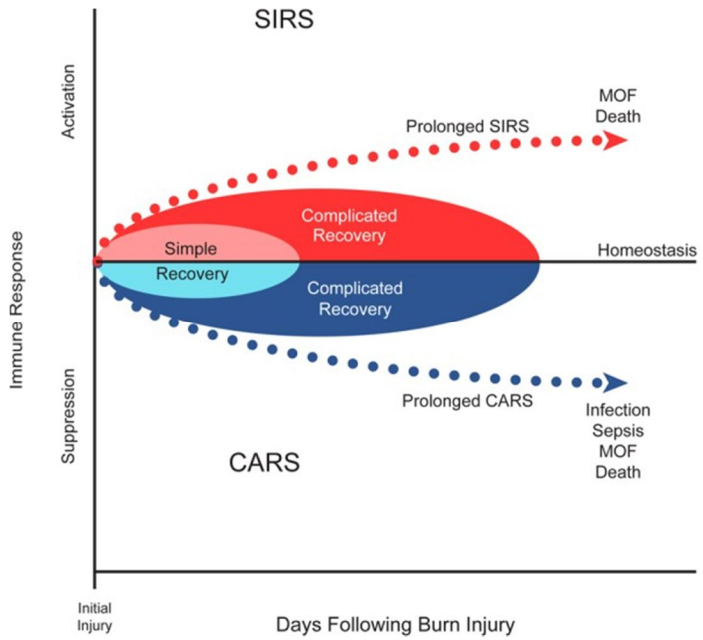

Рис. 3. SIRS и CARS как отражение изменений иммунного ответа после ТТ и их клинические последствия (по [50])

Выводы

1. ТТ - актуальная медико-социальная проблема в связи с высокой распространенностью, полным или временным ограничением трудоспособности, ранними и поздними осложнениями и недостаточной эффективностью используемых терапевтических подходов.

2. Для изучения патогенеза изменений гомеостаза при ТТ используют данные клинического наблюдения за больными с ожогами различной степени тяжести и площади поражения и методы моделирования *in silico* и *in vivo* (с использованием мышей, крыс, кроликов, свиней) с разными повреждающими агентами и временем экспозиции.

3. Чрезмерная и длительная воспалительная фаза ТТ расширяет область альтерации, удлиняет время болевого синдрома и ухудшает репарацию, повышает вероятность инфекционных осложнений и патологического рубцевания, в связи с чем перспективным может быть применение блокаторов аутокоидов и антиоксидантов. Ключевыми участниками фазы пролиферации и фазы ремоделирования являются макрофаги, кератиноциты, фибробласты, эндотелиоциты, функция которых направлена на восстановление поврежденных тканей, повышение прочности и стабильности ожогового рубца. На всех этапах раневого процесса при ТТ продемонстрирована регуляторная роль тучных клеток, микроРНК, эритропоэтина, половых гормонов, поверхностного заряда клеток кожи и др. факторов.

4. Синдром гиперметаболизма при ТТ связан с потерей мышечной массы, остеопенией, резистентностью к инсулину, гипергликемией, печеночной недостаточностью. Дисфункция митохондрий и симпатикотония при ТТ приводят к нарушению сердечной деятельности, а генерализованная вазодилатация и гиперкоагуляция – к почечной недостаточности. Патологическое рубцевание при ТТ связывают с масштабами повреждения и особенностями кровоснабжения, механобиологии кожи, наличием эндотелиальной дисфункции и цитокиновой дизрегуляции. Патогенез инфекционных осложнений при ТТ включает особенности иммунного статуса организма, включая избыточные иммуносупрессивные реакции, нарушение субпопуляционного состава нейтрофилов, а также микрофлоры кожи, в том числе лекарственно устойчивыми микроорганизмами, способными к образованию биопленок. Эскалация провоспалительных реакций при ТТ сопряжена с формированием SIRS (синдром системного воспалительного ответа) и полиорганной недостаточности, а противовоспалительных – с CARS (синдром компенсаторного противовоспалительного ответа) и сепсисом.

Список литературы

1. WHO Fact Sheet: Burns. [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns (дата обращения: 20.01.2020).

2. World Health Statistics 2016: Monitoring health for the SDGs. Burns. [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/en/ (дата обращения: 20.01.2020).
3. Li H., Yao Z., Tan J. Epidemiology and outcome analysis of 6325 burn patients: a five-year retrospective study in a major burn center in Southwest China. Sci Rep. 2017. vol. 6. no. 7. P. 46066. DOI:10.1038/srep46066.
4. Avci V., Kocak O.F. Treatment algorithm in 960 pediatric burn cases: A review of etiology and epidemiology. Pak J Med Sci. 2018. vol. 34. no. 5. P. 1185-1190.
5. Wang Y., Beekman J., Hew J., Jackson S., Issler-Fisher A.C., Parungao R., Lajevardi S.S., Li Z., Maitz P.K.M. Burn injury: Challenges and advances in burn wound healing, infection, pain and scarring. Adv. Drug Deliv. Rev. 2018. no.123. P. 3–17. DOI:10.1016/j.addr.2017.09.018.
6. Folkestad T., Brurberg K.G., Nordhuus K.M., Tveiten C.K., Guttormsen A.B., Os I., Beitland S. Acute kidney injury in burn patients admitted to the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2020. vol. 24. no.1. P. 2. DOI:10.1186/s13054-019-2710-4.
7. Devine R.A., Diltz Z., Hall M.W. The systemic immune response to pediatric thermal injury. Int. J. Burns Trauma. 2018. vol. 8. no. 1. P. 6-16.
8. Barrett L.W., Fear V.S., Waithman J.C., Wood F.M., Fear M.W. Understanding acute burn injury as a chronic disease. Burns Trauma. 2019. vol. 16. no. 7. P. 23. DOI:10.1186/s41038-019-0163-2.
9. Fear V.S., Boyd J.H., Rea S., Wood F.M., Duke J.M., Fear M.W. Burn injury leads to increased long-term susceptibility to respiratory infection in both mouse models and population studies. PLoS One. 2017. vol. 12. no. 1. P. e0169302. DOI:10.1371/journal.pone.0169302.
10. Stokes MAR, Johnson W.D. Burns in the Third World: an unmet need. Ann Burns Fire Disasters. 2017. vol. 30. no. 4. P. 243-246.
11. Zhang Y.C., Wang L., Lu J. Application and advances in the research of animal models in burn research. Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2019. vol. 35. no. 9. P.692-696.
12. Nguyen A.V., Soulika A.M. The Dynamics of the Skin's Immune System. Int J Mol Sci. 2019. vol. 20. no. 8. P. E1811. DOI:10.3390/ijms20081811.
13. Weber B., Lackner I., Haffner-Luntzer M., Palmer A., Pressmar J., Scharffetter-Kochanek K., Knöll B., Schrezenemeier H., Relja B., Kalbitz M. Modeling trauma in rats: similarities to humans and potential pitfalls to consider. J. Transl. Med. 2019. vol. 17. no. 1. P. 305.
14. Davenport L., Dobson G., Letson H. A new model for standardising and treating thermal injury in the rat. MethodsX. 2019. vol. 6. P. 2021-2027.

15. Abdullahi A., Amini-Nik S., Jeschke M.G. Animal Models in Burn Research Cell Mol Life Sci. Author manuscript; available in PMC 2015 Sep 1. Published in final edited form as: Cell. Mol. Life Sci. 2014. vol. 71. no. 17. P. 3241–3255.

16. Parnell L.K.S., Volk S.W. The Evolution of Animal Models in Wound Healing Research: 1993-2017. Adv. Wound Care (New Rochelle). 2019. vol. 8. no. 12. P. 692-702.

17. Meier-Schellersheim M., Varma R., Angermann B.R. Mechanistic Models of Cellular Signaling, Cytokine Crosstalk, and Cell-Cell Communication in Immunology. Front Immunol. 2019. vol. 10. P. 2268. DOI:10.3389/fimmu.2019.02268.

18. Kim M., Kim H., Kang H.W. Comparative evaluations of hypertrophic scar formation in in vivo models. Lasers Surg. Med. 2018. vol. 50. P. 661–668. DOI:10.1002/lsm.22783.

19. Alharthy N., Al Mutairi M., Al Queflie S. Pattern of burns identified in the Pediatrics Emergency Department at King Abdul-Aziz Medical City: Riyadh. J. Nat. Sci. Biol. Med. 2016. vol. 7. no. 1. P. 16-21.

20. Korkmaz H.I., Krijnen P.A.J., Ulrich M.M.W., de Jong E., van Zuijlen P.P.M., Niessen H.W.M. The role of complement in the acute phase response after burns. Burns. 2017. DOI:10.1016/j.burns.2017.03.007.

21. Kanno E., Tanno H., Masaki A. Defect of Interferon γ Leads to Impaired Wound Healing through Prolonged Neutrophilic Inflammatory Response and Enhanced MMP-2 Activation. Int J Mol Sci. 2019. vol. 20. no. 22. P. E5657. DOI:10.3390/ijms20225657.

22. Rodrigues M., Kosaric N., Bonham C.A., Gurtner G.C. Wound Healing: A Cellular Perspective. Physiol Rev. 2019. vol. 99. no. 1. P. 665-706.

23. Zheng Y., Li T. Interleukin-22, a potent target for treatment of non-autoimmune diseases. Hum Vaccin Immunother. 2018. vol. 14. no. 12. P. 2811-2819.

24. Yang B., Suwanpradid J., Sanchez-Lagunes R., Choi H.W., Hoang P., Wang D., Abraham S.N., MacLeod A.S. IL-27 Facilitates Skin Wound Healing through Induction of Epidermal Proliferation and Host Defense. J Invest Dermatol. 2017. vol. 137. no. 5. P. 1166-1175.

25. Patterson C.W., Stark M., Sharma S., Mundinger G.S. Regeneration and expansion of autologous full-thickness skin through a self-propagating autologous skin graft technology. Clin Case Rep. 2019. vol. 7. no. 12. P. 2449-2455.

26. Padmanabhan J., Maan Z.N., Kwon S.H., Kosaraju R., Bonham C.A., Gurtner G.C. In Vivo Models for the Study of Fibrosis. Adv Wound Care (New Rochelle). 2019. vol. 8. no. 12. P. 645-654.

27. Hettiaratchy S., Dziewulski P. ABC of burns: pathophysiology and types of burns. BMJ. 2004. vol. 328. P. 1427–9.

28. Succar J., Giatsidis G., Yu N., Hassan K., Khouri R. Jr, Gurish M.F., Pejler G., Åbrink M., Orgill D.P. Mouse Mast Cell Protease-4 Recruits Leukocytes in the Inflammatory Phase of Surgically Wounded Skin. Adv Wound Care (New Rochelle). 2019. vol. 8. no. 10. P. 469-475.

29. Sadiq A., Shah A., Jeschke M.G. The Role of Serotonin during Skin Healing in Post-Thermal Injury. Int J Mol Sci. 2018. vol. 19. no. 4. P. E1034. DOI:10.3390/ijms19041034.

30. Wilgus T.A. Vascular Endothelial Growth Factor and Cutaneous Scarring. Adv Wound Care (New Rochelle). 2019. vol. 8. no. 12. P. 671-678.

31. Shukla S.K., Sharma A.K., Bharti R. Can miRNAs Serve as Potential Markers in Thermal Burn Injury: an in silico approach. J. Burn Care Res. 2019. vol. 8. P. irz183. DOI:10.1093/jbcr/irz183.

32. Wang C.R., Zhu H.F., Zhu Y. Knockout of MicroRNA-155 Ameliorates the Th17/Th9 Immune Response and Promotes Wound Healing. Curr. Med. Sci. 2019. vol. 39. no. 6. P. 954-964.

33. MacLauchlan S.C., Calabro N.E., Huang Y., Krishna M., Bancroft T., Sharma T., Yu J, Sessa W.C., Giordano F., Kyriakides T.R. HIF-1α represses the expression of the angiogenesis inhibitor thrombospondin-2. Matrix Biol. 2018 vol.65. P. 5-58.

34. Larsson E., Lindström A.C., Eriksson M., Oldner A. Impact of gender on post- traumatic intensive care and outcomes. Scand J. Trauma Resusc Emerg Med. 2019. vol. 27 no. 1. P. 115. DOI:10.1186/s13049-019-0693-4.

35. Taneja V. Sex Hormones Determine Immune Response. Front Immunol. 2018. vol. 9. P. 1931. DOI:10.3389/fimmu.2018.01931.

36. Jacquelot N., Luong K., Seillet C. Physiological Regulation of Innate Lymphoid Cells. Front Immunol. 2019. vol. 10 P. 405. DOI:10.3389/fimmu.2019.00405.

37. Tai G., Tai M., Zhao M. Electrically stimulated cell migration and its contribution to wound healing. Burns Trauma. 2018. vol. 6. P. 20. DOI:10.1186/s41038-018-0123-2.

38. Hur J., Yang H.T., Chun W., Kim J.H., Shin S.H., Kang H.J., Kim H.S. Inflammatory cytokines and their prognostic ability in cases of major burn injury. Ann. Lab. Med. 2015. vol. 35. P. 105–110.

39. Abdullahi A., Samadi O., Auger C., Kanagalingam T., Boehning D., Bi S., Jeschke M.G. Browning of white adipose tissue after a burn injury promotes hepatic steatosis and dysfunction. Cell Death Dis. 2019. vol. 10 no. 12. P. 870. DOI:10.1038/s41419-019-2103-2.

40. Kaddoura I., Abu-Sittah G., Ibrahim A., Karamanoukian R., Papazian N. Burn injury: review of pathophysiology and therapeutic modalities in major burns. Ann. Burns Fire Disasters. 2017. vol. 30. no. 2. P. 95-102.

41. Ding H.F., Zheng X.F., Xia Z.F. Advances in the research of application of metabonomics in the treatment of severe burn or trauma. Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2019. vol. 35 no.6 P. 467-471.

42. Wong Y.M., LaPorte H.M., Albee L.J., Baker T.A., Bach H.H. 4th, Vana P.G., Evans A.E., Gamelli R.L., Majetschak M. Ubiquitin Urine Levels in Burn Patients. J. Burn Care Res. 2017. vol. 38. no. 1. P. e133-e143. DOI:10.1097/BCR.0000000000000278.

43. Evans A.E., Vana P.G., LaPorte H.M., Kennedy R.H., Gamelli R.L., Majetschak M. Cardiovascular Responsiveness to Vasopressin and α1-Adrenergic Receptor Agonists After Burn Injury. J. Burn Care Res. 2017. vol. 38. no. 2. P. 90-98.

44. Tilstam P.V., Qi D., Leng L., Young L., Bucala R. MIF family cytokines in cardiovascular diseases and prospects for precision-based therapeutics. Expert Opin Ther Targets. 2017. vol. 21. no. 7. P. 671-683.

45. Gong Y., Long X., Xu H., Yang X., Guo Q. The changes and prognostic value of liver function in young adults with severe burn: A retrospective observational study. Medicine (Baltimore). 2018. no. 97. no. 51. P. e13721. DOI:10.1097/MD.0000000000013721

46. Ogawa R. Recent Advances in Scar Biology. Int. J. Mol. Sci. 2018. vol. 13. no. 19(6). P. E1749. DOI:10.3390/ijms19061749.

47. Asadpour L. Antimicrobial resistance, biofilm-forming ability and virulence potential of Pseudomonas aeruginosa isolated from burn patients in northern Iran. J Glob Antimicrob Resist. 2018. vol. 13. P. 214-220. DOI:10.1016/j.jgar.2018.01.018.

48. Zavlin D., Chegireddy V., Boukovalas S., Nia A.M., Branski L.K., Friedman J.D., Echo A. Multi-institutional analysis of independent predictors for burn mortality in the United States. Burns Trauma. 2018. vol. 22. no. 6. P. 24. DOI:10.1186/s41038-018-0127-y.

49. Hesselink L., Spijkerman R., van Wessem K.J.P., Koenderman L., Leenen L.P.H., Huber-Lang M., Hietbrink F. Neutrophil heterogeneity and its role in infectious complications after severe trauma. World J. Emerg Surg. 2019. vol. 29. P. 14-24.

50. Devine R.A., Diltz Z., Hall M.W. The systemic immune response to pediatric thermal injury. Int. J. Burns Trauma. 2018. vol. 8. no. 1. P. 6-16.