

УДК 616–008.9–08:616–001.7–08:616.94

КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ В СТАДИИ ОЖГОВОЙ СЕПТИКОТОКСЕМИИ

Г. П. Козинец, О. И. Осадчая, В. П. Цыганков, Н. П. Исаенко, А. А. Жернов, А. М. Боярская

Национальная медицинская академия последилового образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев,

Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины, г. Киев,

Центр термической травмы и пластической хирургии на базе Киевской городской клинической больницы № 2

CORRECTION OF METABOLIC HYPOXIA IN PATIENTS WITH SEVERE THERMAL BURN INJURY UNDER SEPTICOTOXEMIA

G. P. Kozinets, O. I. Osadchaya, V. P. Tsygankov, N. P. Isaenko, A. A. Zhernov, A. M. Boyarskaya

РЕФЕРАТ

Изучена клиническая эффективность препарата реамберин в коррекции метаболической гипоксии у пострадавших с тяжелой термической травмой в стадии ожоговой септикотоксемии. Установлена высокая эффективность препарата в коррекции нарушений в системе антиоксидантной защиты организма, его значительная антиоксидантная активность. Установлена роль реамберина в сохранении функционирования систем гуморальной детоксикации и антимикробной резистентности у пострадавших с тяжелой термической травмой.

Ключевые слова: ожог; метаболическая гипоксия; антиоксидантная система; эндотоксикоз; функциональная активность фагоцитирующих клеток.

SUMMARY

The clinical efficacy of the preparation reamberin in correction of metabolic hypoxia in patients with severe thermal burn injury under septicotoxemia was studied. It was established high efficacy of the preparation in the correction of the antioxidant defense system, its considerable antitoxic activity. Established role of reamberin in maintaining the functioning of the humoral detoxication systems, and antimicrobial resistance in patients with severe thermal injury.

Key words: burn; metabolic hypoxia; antioxidant system; endotoxiosis; functional activity of phagocytic cells.

В лечении термической травмы достигнуты определенные успехи, однако летальность пострадавших с тяжелыми ожогами даже в специализированных стационарах высока. Разработка проблемы ожогов, внедрение методов интенсивной терапии способствовали снижению летальности при возникновении ожогового шока. Раннее хирургическое лечение позволило в значительной степени уменьшить тяжесть клинических проявлений эндотоксикоза, однако при тяжелых и крайне тяжелых ожогах высока вероятность возникновения сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [1, 2].

В последние годы установлено, что в основе формирования любого критического состояния лежит нарушение баланса прооксидантных и антиоксидантных систем — оксидантный стресс. Основными причинами его формирования при термической травме являются нарушение кровообращения и микроциркуляции, гипоксия и эндогенная интоксикация, инфекция [1, 3].

Прогрессирующие нарушения микроциркуляции сопровождаются тканевой гипоксией, активацией анаэробного гликолиза, образованием активных форм кислорода (АФК), которые запускают процессы свободнорадикального окисления с последующим повреждением клеточных мембран и гибелью клетки. Это обуславливает образование продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые в норме нейтрализуются в достаточной степени многокомпонентной антиоксидантной системой (АОС) организма. Существенный вклад в формирование оксидантного стресса вносит и микробный фактор. Массивный выброс в кровоток липополисахаридов (ЛПС) микроорганизмов сопровождается активацией нейтрофильных гранулоцитов (НГ) и макрофагов, образованием АФК, активацией ПОЛ [4, 5].

Таким образом, состояние оксидантного стресса при термической травме можно рассматривать как последовательные звенья патологической цепи: нарушения кровообращения и микроциркуляции, кислородное голодание, эндогенная интоксикация, микробная нагрузка — гиперпродукция АФК и интенсификация процессов ПОЛ — истощение АОС, формирование антиоксидантной недостаточности и, как следствие, оксидантный стресс [1, 4, 6].

Большой интерес представляет возможность использования при тяжелых ожогах препаратов антигипоксикантного, антиоксидантного и мембраностабилизирующего действия, одним из которых является реамберин [7].

Реамберин — раствор N-(1-дезоксиглюцитол-1ил)-N-метиламмония сукцинат натрия для внутривенной инфузии. Препарат обладает противогипоксическими, дезинтоксикационными, антиоксидантными, кардио-, нефро- и гепатопротекторными свойствами вследствие воздействия на обменные процессы в организме. Реамберин ингибирует реакции ПОЛ в условиях гипоксии и ишемии тканей, стимулирует ферментную антиоксидантную защиту. Тем самым препарат стабилизирует клеточные мембраны жизненно важных органов — почек, печени, головного мозга, мышцы сердца. N-метиламмония сукцинат натрия значительно повышает компенсаторные возможности гликолиза по аэробному пути благодаря его активации. Оказывает воздействие на цикл Кребса в митохондриях клеток благодаря ингибированию окислительных реакций и увеличению внутриклеточного энергетического потенциала вследствие накопления креатинфосфата и аденозинтрифосфата. Реамберин не кумулируется в организме, поскольку расходуется в процессе обмена веществ. При поражении гепатоцитов препарат стимулирует их регенераторные возможности, что клинически проявляется значительным снижением в сыворотке крови активности ферментов синдрома печеночного цитолиза. При возникновении очага ишемии в мышце сердца (инфаркт миокарда) N-метиламмония сукцинат натрия активизирует репаративные процессы.

Целью работы явилось изучение эффективности препарата реамберин в метаболической коррекции нарушений некоторых показателей гомеостаза у пострадавших с тяжелой термической травмой в стадии септикотоксемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы результаты обследования и лечения 26 пострадавших в возрасте от 24 до 70 лет с термической травмой, площадь поражения 30–60% поверхности тела, II–III степени, в стадии ожоговой септикотоксемии, в сроки 10–25 сут с момента травмы.

В основную группу включены 12 больных, у которых в комплексе лечения применяли препарат реамберин ежедневно в дозе 6–10 мл/кг массы тела в течение 7–20 сут. Группу сравнения составили 14 пострадавших с термической травмой, у которых применяли общепринятое лечение, включавшее трансфузионную поддержку в объеме 40–60 мл/кг массы тела в сутки, антибактериальную терапию с использованием не менее 2 препаратов в зависимости от выявленной микрофлоры в ожоговых ранах, кардиальную поддержку, гепатопротекторы, энтеральное зондовое питание сбалансированными смесями, содержащими 4–6,1 кДж в 1 мл смеси, для обеспечения энергетических потребностей не менее 126–209 кДж/кг массы тела в сутки.

У некоторых пациентов применяли сочетанное энтеральное и парентеральное питание с использованием аминокислотных, углеводсодержащих препаратов и жировых эмульсий. Хирургическое лечение включало комплекс мероприятий, направленных на подготовку ран к оперативному восстановлению общего покрова и закрытие ран расщепленными перфорированными аутодермотрансплантатами толщиной 0,2–0,3 мм с коэффициентом увеличения 1:3–1:4.

У всех больных исследовали цитотоксическую активность (ЦА) сыворотки крови и ее токсиннесущих фракций как интегральный показатель тяжести эндотоксикоза, определяли содержание в сыворотке крови продуктов ПОЛ [4]; образование метаболитов АФК оценивали по содержанию ТБК-активных продуктов в плазме крови [8]; состояние АОС — по активности супероксиддисмутазы (СОД) [9]; функциональную активность НГ крови — в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), спонтанном и индуцированном ЛПС E.coli; содержание PAS-положительных веществ в НГ как показатель энергетического баланса неспецифической антиоксидантной и антимикробной резистентности [3].

Реамберин вводили на фоне базисной интенсивной терапии в дозе 400 мл 1,5% раствора 1 раз в сутки в течение 7 сут.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании содержания продуктов ПОЛ у больных основной группы установлено, что концентрация продуктов E220 была повышена в 4,93 раза ($P < 0,05$), E400 — в 5 раз ($P < 0,05$) по сравнению с таковыми у здоровых лиц (табл. 1).

Установлена тенденция к снижению СОД-подобной активности плазмы крови в 1,29 раза ($P > 0,05$) по сравнению с таковой у здоровых лиц.

У больных основной группы отмечено повышение уровня ТБК-активных продуктов в плазме крови по сравнению с таковой у здоровых лиц в 1,34 раза (P

> 0,05). Полученные данные свидетельствуют об увеличении в плазме крови содержания супероксидных анионов, продуктов ПОЛ, метаболитов АФК, что является косвенным показателем наличия ишемии.

При изучении влияния исследованного препарата на активность АОС крови у больных основной группы установлено уменьшение содержания продуктов ПОЛ по сравнению с исходным соответственно в 2,02 ($P > 0,05$) и 1,72 ($P > 0,05$) раза, ТБК-активных продуктов — на 25% ($P > 0,05$). Однако эти значения превышали таковые у здоровых лиц ($P > 0,05$). При этом отмечено повышение СОД-подобной активности плазмы крови относительно исходной в 1,3 раза, что приближалось к таковой у здоровых лиц.

У больных группы сравнения установлено увеличение содержания ПОЛ и ТБК-активных продуктов по отношению к таковым у здоровых лиц во все сроки наблюдения ($P < 0,05$) (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют об активации ПОЛ в условиях относительного дефицита одного из ключевых ферментов АОС. У больных основной группы снижение СОД-подобной активности плазмы крови более выражено, чем в группе сравнения.

В условиях угнетения синтеза СОД оксид азота вступает во взаимодействие с супероксидными анионами, что обуславливает образование пероксинитритов. Продолжительность жизни оксида азота в организме составляет в среднем несколько секунд. За этот короткий период он воздействует на клетки-мишени, участвует в регуляции тонуса сосудов путем активации синтеза циклического гуанилатмонофосфата (ЦГМФ). В условиях гиперпродукции свободных радикалов и при наличии дефектов АОС, обусловленных дефицитом СОД, синтез оксида азота способствует образованию пероксинитритов вследствие конкурентного связывания этого соединения с супероксидными анионами. Пероксинитриты, в отличие от оксида азота, обладают мощным вазоконстрикторным и цитотоксическим влиянием.

При исследовании ЦА сыворотки и ее основных токсиннесущих фракций у больных основной группы установлено, что токсические свойства цельной плазмы обусловлены, в первую очередь, преимущественным накоплением в сосудистом русле токсинов с молекулами средних размеров (10–200 нм). Эти токсины в основном распределяются в токсиннесущей фракции альбуминов плазмы крови, что обуслови-

Таблица 1. Содержание продуктов ПОЛ и активность АОС в плазме крови у больных основной группы

Показатель	Величина показателя ($\bar{x} \pm m$)		
	в сроки исследования, сут		у здоровых лиц (n=20)
	10–14	25–30	
E220 (диеновые конъюгаты), усл.ед.	3,95±0,75 *	1,95±0,27*	0,80±0,10
E400 (основания Шиффа), усл.ед.	0,05±0,01*	0,029±0,003*	0,01±0,003
СОД, ед/мг белка	0,195±0,012*	0,221±0,015*	0,253±0,021
ТБК-активные продукты, мкмоль/мл	1,407±0,022*	1,124±0,027	1,044±0,059
Примечание.	*— различия показателей достоверны по сравнению с таковыми у здоровых лиц ($P < 0,05$). То же в табл. 2–6.		

Таблица 2. Содержание продуктов ПОЛ и активность АОС в плазме крови у больных группы сравнения

Показатель	Величина показателя ($\bar{x} \pm m$)		
	в сроки исследования, сут		у здоровых лиц (n=20)
	10–14	25–30	
E220 (диеновые конъюгаты), усл.ед.	3,97±0,62 *	3,67±0,57 *	0,80±0,10
E400 (основания Шиффа), усл.ед.	0,05±0,06*	0,04±0,09*	0,01±0,003
СОД, ед/мг белка	0,193±0,011*	0,187±0,014*	0,253±0,021
ТБК-активные продукты, мкмоль/мл	1,411±0,024*	1,369±0,022*	1,044±0,059

Таблица 3. Показатели ЦА сыворотки крови у больных основной группы

Показатель	Величина показателя ($\bar{x} \pm m$)		
	в сроки исследования, сут		у здоровых лиц (n=20)
	10–14	25–30	
Общая ЦА, %	62,22±2,12*	50,56±3,13*	20,50±0,90
Фракция альбуминов, %	67,56±1,54*	59,21±1,08*	17,47±0,84
Фракция глобулинов, %	34,47±1,50*	32,34±1,15*	12,67±0,47
Фракция соединений средних размеров (10–200 нм), %	57,63±1,23*	40,21±2,22*	15,34±0,67

Таблица 4. Показатели ЦА сыворотки крови у больных группы сравнения

Показатель	Величина показателя ($\bar{x} \pm m$)		
	в сроки исследования, сут		у здоровых лиц (n=20)
	10–14	25–30	
Общая ЦА, %	62,45±2,15*	59,87±3,22*	20,50±0,90
Фракция альбумино в, %	67,72±2,04*	66,89±2,22*	17,47±0,84
Фракция глобулинов, %	34,78±1,43*	34,67±1,12*	12,67±0,47
Фракция соединений средних размеров (10–200 нм), %	57,52±1,67*	55,97±2,17*	15,34±0,67

Таблица 5. Показатели функциональной активности НГ в НСТ –тесте и содержание PAS–положительных веществ у больных основной группы

Показатель	Величина показателя ($\bar{x} \pm m$)		
	в сроки исследования, сут		у здоровых лиц (n=20)
	10–14	25–30	
Спонтанный НСТ–тест, %	26,45±1,07*	17,12±0,57*	10,27±0,69
Индукцированный НСТ–тест, %	3,65±0,32*	7,57±0,69*	11,34±0,67
PAS–положительные вещества, усл. ед	1,89±0,11	2,09±0,14	2,04±0,06

Таблица 6. Показатели функциональной активности НГ в НСТ –тесте и содержание PAS–положительных веществ у больных группы сравнения

Показатель	Величина показателя ($\bar{x} \pm m$)		
	в сроки исследования, сут		у здоровых лиц (n=20)
	10–14	25–30	
Спонтанный НСТ–тест, %	27,95±0,97*	24,79±1,02*	10,27±0,69
Индукцированный НСТ–тест, %	3,34±0,72*	3,47±0,56*	11,34±0,67
PAS–положительные вещества, усл. ед.	1,85±0,10	1,88±0,10	2,04±0,06

вает декомпенсацию детоксикационной способности альбумина у пострадавших с глубокими и обширными ожогами (табл. 3).

В то же время, отмечена значительная ЦА фракции токсинов средних размеров (10–200 нм), обладающих прямым повреждающим действием. Такие тенденции свидетельствуют о накоплении в сыворотке крови пострадавших с ожогами ПОЛ, олигопептидов, пептидов средней молекулярной массы, циклических нуклеотидов, обладающих способностью повреждать лейкоциты периферической крови. Возникает декомпенсация функции фагоцитирующих клеток и их способности сформировать адекватный функциональный ответ на микробные антигены. Вследствие угнетения активности внутриклеточных микробоцидных ферментов НГ и макрофагов, нарушения процессов фагоцитоза эти клеточные структуры сами становятся источником вторичной интоксикации в более поздний период ожоговой болезни.

Применение реамберина способствовало снижению ЦА аутологичной сыворотки по отношению к собственным лейкоцитам у больных основной группы в 1,14 раза по сравнению с исходной. Такая тенденция обусловлена уменьшением повреждающего потенциала фракции токсинов средних размеров (10–200 нм), оказывающих как прямое повреждающее действие, так и содержащихся в токсинесущей

фракции альбуминов, что способствовало восстановлению токсинсвязывающей способности альбумина у больных.

В то же время, у больных группы сравнения ЦА крови была высокой во все сроки исследования и значительно превышала таковую у здоровых лиц (табл. 4).

При изучении функциональной активности НГ в НСТ–тесте у больных обеих групп отмечено значительное увеличение показателей спонтанного НСТ–теста, отражающего функциональную активность НГ *in vivo*, при снижении их активности в индуцированном НСТ–тесте, что характеризует потенциальную активность фагоцитирующих клеток и рассматривается как биохимический критерий их способности к завершению фагоцитоза (табл. 5).

Применение реамберина способствовало сохранению функции фагоцитирующих клеток на уровне субкомпенсации. Это проявлялось увеличением показателей индуцированного НСТ–теста у больных основной группы по сравнению с исходными в 2,1 раза ($P < 0,05$), что, по нашему мнению, обусловлено уменьшением токсической и микробной нагрузки на фагоцитирующие клетки. Это создает условия для оптимизации функциональной активности фагоцитирующих клеток, а также возможности реализации их функциональной активности на уровне субкомпенса-

ции. При изучении содержания PAS—положительных веществ в НГ периферической крови у больных основной группы установлено, что применение препарата реамберин способствовало увеличению их содержания как маркера количества гликогена, который играет важную роль в энергетическом метаболизме клеток. PAS—положительные вещества в НГ периферической крови у больных основной группы определяли в виде глыбчато—гранулярной реакции на фоне диффузной, что свидетельствовало о дополнительной активации образования энергетических субстратов для выполнения клетками фагоцитарных функций.

У больных группы сравнения положительная динамика изменений показателей функциональной активности НГ в индуцированном НСТ—тесте не выявлена (табл. 6).

Полученные результаты свидетельствуют, что у больных группы сравнения возникает значительная декомпенсация функциональных возможностей фагоцитирующих клеток, особенно фазы завершения фагоцитоза. Также установлено уменьшение содержания PAS—положительных веществ НГ во все сроки исследования.

У пострадавших обеих групп с ожоговой болезнью в стадии септикотоксемии определяется значительная активация окислительных процессов, что обусловлено образованием продуктов ПОЛ, накоплением метаболитов оксида азота на фоне значительного дефицита АОС, что может быть одной из основных причин возникновения осложнений ожоговой болезни вследствие гипоксии и ишемии органов и тканей. Эти процессы обуславливают эндотоксикоз тяжелой степени с декомпенсацией функции систем гуморальной детоксикации и антимикробной защиты, что, в свою очередь, является одной из основных причин формирования генерализованного воспалительного ответа и СПОН у пострадавших с тяжелыми ожогами.

Применение в комплексе интенсивной терапии ожоговой септикотоксемии препаратов метаболической коррекции, к которым относится реамберин, способствует уменьшению интенсивности, повышению антиоксидантных возможностей организма, сохранению функционирования гуморальной системы

детоксикации и антимикробной резистентности на адекватном уровне. Это определяет возможность снижения риска возникновения системного воспалительного ответа и СПОН у пострадавших.

ВЫВОДЫ

1. У пострадавших с тяжелой термической травмой в стадии ожоговой септикотоксемии возникает метаболическая гипоксия, что является одной из причин декомпенсации функционирования гуморальной системы детоксикации и антимикробной резистентности.

2. Применение препарата реамберин в стадии ожоговой септикотоксемии способствует уменьшению интенсивности процессов ПОЛ, повышению антиоксидантных возможностей организма.

3. Применение препарата у пострадавших с тяжелыми ожогами в стадии септикотоксемии способствовало уменьшению тяжести эндотоксикоза и сохранению активности факторов антиинфекционной защиты на уровне компенсации, что обеспечило снижение риска возникновения системного воспалительного ответа и СПОН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парамонов Б. А. Ожоги / Б. А. Парамонов, Я. О. Поремский, В. Г. Яблонский. — СПб.: Спецлит, 2005. — 480 с.
2. Руководство по интенсивной терапии; под ред. А. И. Трещинского, Ф. С. Глумчера. — К.: Вища шк., 2004. — 577 с.
3. Иммунология: практикум; под ред. Е.У. Пастер. — Выща шк. Изд-во Киев. гос. ун-та, 1989. — 304 с.
4. Волгегорский Э. А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан—изопропанольных экстрактах крови / Э. А. Волгегорский, А. Г. Налимов, Е. Г. Яровинский // Вопр. мед. химии. — 1989. — Т. 35, № 1. — С. 127 — 131.
5. Перекисное окисление липидов при неврологической патологии у детей / Е. М. Васильева, М. И. Баканова, А. Е. Поддубная, Т. А. Шор // Клин. лаб. диагностика. — 2005. — № 2. — С. 8 — 12.
6. Гринев М. В. Хирургический сепсис / М. В. Гринев, М. И. Громов, В. Е. Комраков. — СПб.: М., 2001. — 315 с.
7. Афанасьев В. В. Клиническая эффективность реамберина / В. В. Афанасьев. — СПб., 2005. — 43 с.
8. Селютина С. Н. Модификация определения концентрации ТБК—активных продуктов в сыворотке крови / С. Н. Селютина, А. Ю. Селютин, А. И. Паль // Клин. лаб. диагностика. — 2000. — № 2. — С. 8 — 11.
9. Потапович А. И. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / А. И. Потапович, В. А. Костюк, Ж. В. Ковалева // Вопр. мед. химии. — 1990. — Т. 36, № 2. — С. 88 — 91.

