

УДК 616-001.17:616-092.18

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОВЫХ ПРИНЦИПОВ
ДИАГНОСТИКИ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ**

Полутова Н.В., Чеснокова Н.П., Островский Н.В., Невважай Т.А.

*ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов,
e-mail: meduniv@sgmu.ru*

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 30 больных со средней степенью тяжести ожоговой болезни в период острой ожоговой токсемии находившихся на стационарном лечении в Саратовском центре термических поражений в 2007–2010 гг. Рандомизация групп наблюдения проведена на основе общепринятых критериев оценки степени тяжести термической травмы и общесоматического статуса. В соответствии с задачами работы исследованы клеточный состав периферической крови, ее белковый спектр, а также содержание в крови промежуточных продуктов липопероксидации: малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, SH-групп, витамина Е. Одновременно определялась активность ферментов супероксиддисмутазы и каталазы. Исследование проведено на 7-8-е сутки заболевания в период острой ожоговой токсемии. Развитие острой токсемии на фоне традиционной терапии ожоговой болезни характеризовалось интенсификацией процессов липопероксидации и недостаточностью антиоксидантной системы крови, качественными и количественными изменениями показателей периферической крови, развитием синдрома цитолиза.

Ключевые слова: липопероксидация, антиоксидантная система крови, ожоговая болезнь, острая ожоговая токсемия

**PATHOGENETIC REASONING OF NEW PRINCIPLES OF DIAGNOSTICS
AND MEDICINAL TREATMENT OF METABOLIC DISORDERS
IN PATIENTS WITH BURN DISEASE**

Polutova N.V., Chesnokova N.P., Ostrovsky N.V., Nevvazhay T.A.

*State Educational Institution of Higher Professional Education V.I. Razumovsky Saratov State Medical
University of Ministry of Healthcare and Social Development of Russia, Saratov,
e-mail: meduniv@sgmu.ru*

Complex clinical and laboratory examination of 30 patients with moderately severe burn disease during the period of acute burn toxemia was made. These patients had a course of inpatient treatment at Saratov Center of Thermal Injuries from 2007 to 2010. Groups of patients were randomized on the basis of standard criteria for the assessment of thermal injury severity and performance status. To achieve the purposes of the examination, cell composition of peripheral blood, protein spectrum of the same and content of intermediate products of lipid peroxidation (malondialdehyde, diene conjugate, SH-groups and tocopherol) in blood were examined. Besides, enzyme analysis (superoxide dismutase and catalase) was performed. This examination was performed on the seventh and eighth days after injury in the period of acute burn toxemia. In the course of conventional therapy, development of acute burn toxemia was characterized by intensification of lipid peroxidation processes and deficiency of antioxidant blood system, quantitative and qualitative changes in the characteristics of peripheral blood and cytolysis syndrome development.

Keywords: lipid peroxidation, antioxidant blood system, burn disease, acute burn toxemia

Термическая травма является тяжелой формой патологии. Ежегодно в России регистрируется более 800 тыс. обожжённых. Частота термических ожогов составляет 300–350 случаев на 10000 населения, из них 190–200 тыс. госпитализируются, а около 15 тыс. пострадавших погибают [8]. В тех случаях, когда ожоговая рана занимает более 25–30% площади тела при поверхностных ожогах и более 10% при глубоких ожогах, речь идет о возникновении самостоятельной нозологической формы патологии, так называемой ожоговой болезни, в течение которой выделяют четыре периода: ожогового шока, острой ожоговой токсемии, септикотоксемии и реконвалесценции [7].

Ожоговый шок, как известно, характеризуется тяжелыми расстройствами систем-

ной гемодинамики, регионарного кровотока, развитием гормонального дисбаланса и соответственно метаболическими расстройствами. Оценка метаболических сдвигов при ожоговом шоке нашла отражение в ранее опубликованных нами работах [9].

Как известно, развитие ожогового шока и циркуляторной гипоксии определяет смену причинно-следственных отношений в патологии, когда ведущими патогенетическими факторами ожоговой болезни становятся неспецифические метаболические расстройства, прогрессирующая аутоинтоксикация, а также развитие полиорганной недостаточности на стадиях острой ожоговой токсемии и септикотоксемии. В связи с вышеизложенным, в задачи данного исследования входило изучение харак-

тера системных метаболических и функциональных расстройств, а также выявление возможностей их медикаментозной коррекции в период второй фазы ожоговой болезни – острой ожоговой токсемии. Известно, что острая ожоговая токсемия длится от 8 до 15 суток с момента действия термического фактора. Так, после выхода обожженного из шока начинается резорбция жидкости из очага поражения, вместе с которой в сосудистое русло поступает большое количество токсических веществ, что приводит к развитию гемолиза эритроцитов и гемической гипоксии. Осложнениями течения ожоговой болезни являются нарушения системной гемодинамики, регионарного кровотока, микроциркуляции и соответственно гипоксия сложного генеза, свойственная не только стадии ожогового шока, но и последующей стадии развития термической травмы – острой ожоговой токсемии [7,8].

Известно, что в условиях гипоксии различного генеза возникает интенсификация образования активных форм кислорода, приводящая к развитию процессов свободнорадикального окисления липидов и дестабилизации мембран клеток различной морфофункциональной организации и различных субклеточных фракций [1]. Однако в изученной нами литературе имеются лишь единичные, разрозненные сведения о состоянии процессов перекисного окисления липидов, не соотносенные к периоду развития острой токсемии ожоговой болезни. До настоящего момента отсутствует и патогенетическое обоснование целесообразности использования в комплексной терапии ожоговой болезни антиоксидантов, антигипоксантов и мембранопротекторов системного действия.

Целью настоящего исследования явилось установление роли активации процессов липопероксидации, недостаточности антирадикальной защиты клеток крови в патогенезе острой ожоговой токсемии, а также патогенетическое обоснование новых принципов оценки тяжести системных метаболических и функциональных расстройств и соответственно повышения эффективности традиционных способов комплексной терапии указанной патологии.

Материал и методы исследования

Характеристика обследуемого контингента больных. В работе представлены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 30 больных со средней степенью тяжести ожоговой болезни в период острой ожоговой токсемии, находившихся на стационарном лечении в Саратовском центре термических поражений в 2007–2010 гг.

Обследуемый контингент пациентов с ожоговой травмой включал в себя преимущественно лиц муж-

ского пола (60% от общего количества пациентов) в возрасте от 18 до 55 лет. Критериями включения в группу комплексного обследования пациентов являлись отсутствие системной соматической патологии врожденной или приобретенной природы, в частности, заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем, периферической крови, а также эндокринопатий и хронических инфекционно-аллергических заболеваний. В основу рандомизации групп наблюдения были положены и общеизвестные принципы оценки тяжести термической травмы, включающие определение площади ожоговой поверхности, глубины ожога, индекса Франка, [7, 8, 9]. Так, у наблюдаемых пациентов средний индекс тяжести поражения по Франку составил $94,3 \pm 4,18$ балла, а средняя общая площадь ожоговой поверхности – $33,8 \pm 1,3\%$.

Продолжительность острой ожоговой токсемии составляла от 4 до 15 дней. Забор крови для исследования производился на 7–8 сутки заболевания в период острой ожоговой токсемии. Клинически данная фаза ожоговой болезни характеризовалась развитием гнойно-резорбтивной лихорадки ($38-39^\circ\text{C}$), выраженной интоксикацией, развитием диспептических расстройств, парезом кишечника. Как правило, отмечалось возникновение неврологической симптоматики в виде психомоторного возбуждения, галлюцинаций, бреда, эмоциональных расстройств [7, 8, 9].

В исследуемой группе пациентов проводилась традиционная комплексная терапия острой ожоговой токсемии. Последняя была направлена на купирование болевого синдрома, восполнение ОЦК, восстановление микроциркуляции, нормализацию внешнего дыхания и газообмена, коррекцию метаболических расстройств и сдвигов в системе гемостаза, профилактику и лечение нарушений функции почек, восполнение дефицита белка, устранение нарастающей интоксикации с использованием общепринятых фармацевтических препаратов [7, 8, 9].

Оценка системных метаболических сдвигов при ожоговой болезни проведена в соответствии с динамическим исследованием белкового спектра крови, состояния липопероксидации, степени выраженности аутоинтоксикации. В этих целях исследовали содержание в крови пациентов альбуминов, глобулинов, фибриногена, С-реактивного белка, определяемых общепринятыми методами [6].

О состоянии процессов липопероксидации судили по показателям содержания в эритроцитах и плазме крови диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) с использованием общепринятых методов исследования. В качестве интегративных показателей стабильности биологических мембран использовано определение перекисной резистентности эритроцитов (ПРЭ), а также активности сывороточных трансаминаз с применением стандартных наборов реактивов фирмы ДДС Виакон (Москва). О состоянии антиоксидантной системы крови судили по показателям активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, уровню витамина Е, SH-групп, которые определялись общепринятыми спектрофотометрическими методами исследования [5, 11].

Для оценки степени выраженности аутоинтоксикации использовали определение в крови молекул средней массы (МСМ) спектрофотометрическим методом [4]. Определение количества эритроцитов в крови проводилось с использованием аппарата Sismex K-1000, позволяющего определить не только общее содержание эритроцитов, но и их средний объ-

ем (MCV), среднее содержание гемоглобина в одном эритроците (MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах (MCHC). Кроме того, проводилось определение содержания лейкоцитов и тромбоцитов в крови.

Результаты исследований и их обсуждение

Как показали результаты проведенных нами исследований, в период острой ожоговой токсемии (на 7–8-е сутки после воздействия термического фактора), несмотря на проведение традиционной терапии ожоговой болезни, отмечалось усиление аутоинтоксикации, на что указывало повышение содержания в крови МСМ (табл. 1). Последнее было обусловлено, как известно, образованием в зоне ожоговой травмы специфических токсинов (белковая фракция 0,43, очищенный токсический фактор, липопротеид с токсическими свойствами и т.д.),

биологически активных веществ клеточного и гуморального происхождения и их резорбцией в системный кровоток [7, 8, 9]. Как оказалось, в этот период ожоговой болезни развивалась нормохромная анемия, наблюдались повышение абсолютного содержания гемоглобина в одном эритроците и увеличение среднего объема эритроцита, ускорение СОЭ ($p < 0,001$), развитие нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом влево, тромбоцитоза, а также лимфо- и эозинопении (табл. 2). Указанные сдвиги со стороны клеточного состава периферической крови были связаны в соответствии с данными литературы [2] с усиленной выработкой провоспалительных цитокинов, а также гормонов адаптации: АКТГ и глюкокортикоидов, вызывающих лизис и апоптоз лимфоидной ткани, а также миграцию эозинофилов в периферические ткани. [3,10].

Таблица 1

Показатели содержания в крови промежуточных продуктов липопероксидации, а также молекул средней массы и состояния перекисной резистентности эритроцитов в динамике острой ожоговой токсемии

Исследуемые показатели	Сроки наблюдения	Ожоговая болезнь	
		7-8-е сутки наблюдения	
		Контрольная группа <i>n</i> = 15 <i>M</i> ± <i>m</i>	<i>n</i> = 30 <i>M</i> ± <i>m</i> <i>P</i>
ПРЭ, % гемолиза эритроцитов		1,43 ± 0,08	2,5 ± 0,2 < 0,001
ДК (плазма крови), ед/мл		1,43 ± 0,11	1,6 ± 0,1 > 0,2
ДК (эритроциты), ед/мл		2,08 ± 0,5	3,8 ± 0,1 < 0,001
МДА (плазма крови), мкмоль/л		0,82 ± 0,03	1,6 ± 0,1 < 0,001
МДА (эритроциты), мкмоль/л		5,22 ± 0,24	7,5 ± 0,5 < 0,01
МСМ крови усл.ед.		0,24 ± 0,02	0,3 ± 0,01 < 0,01
ПРЭ % гемолиза эритроцитов		1,43 ± 0,08	2,5 ± 0,2 < 0,001

Примечание: *P* – рассчитано по отношению к показателям контрольных величин; *N* – число наблюдений.

Таблица 2

Показатели клеточного состава периферической крови у больных в период острой ожоговой токсемии

Исследуемые показатели	Общее количество эритроцитов, 10 ¹² /л	Содержание гемоглобина в крови, г/л	Средний объем эритроцитов (MCV), фл	Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пкг	Общее количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л	Содержание палочко-ядерных лейкоцитов, %	Содержание сегментно-ядерных лейкоцитов, %	Содержание моноцитов, %	Содержание лимфоцитов, %	Содержание эозинофилов %	Содержание тромбоцитов, 10 ⁹ /л
Контрольная группа, <i>M</i> ± <i>m</i>	4,1 ± 0,15	135 ± 11,5	82,7 ± 9,16	30,2 ± 3,09	6,1 ± 1,8	4,1 ± 0,5	64 ± 2,2	5,2 ± 0,6	24,2 ± 2,1	2,1 ± 0,3	238,1 ± 9,4
7–8 сутки наблюдения, <i>M</i> ± <i>m</i>	3,6 ± 0,12	110 ± 10,1	90,1 ± 11,13	33,6 ± 4,15	10,2 ± 2,4	9,4 ± 1,1	75,1 ± 1,4	4,4 ± 0,4	12,1 ± 1,3	0,3 ± 0,1	349,3 ± 25,4
<i>P</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,2	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: *P* – рассчитано по отношению к показателям контрольных величин; *N* – число наблюдений (в группах от 20 до 30 человек).

В период ожоговой токсемии имели место и сдвиги белкового спектра крови, характеризующиеся развитием гипоальбуминемии ($p < 0,001$), возрастанием в крови уровня острофазных белков (С-реактивного белка ($p < 0,001$) и фибриногена ($p < 0,001$)) под влиянием аутоинтоксикации и повышенного синтеза провоспалительных цитокинов [3, 10].

Закономерным проявлением системных метаболических расстройств при острой ожоговой токсемии явилась активация процессов липопероксидации, об этом свидетельствовало резкое увеличение

уровня МДА в эритроцитах и плазме крови, а ДК в эритроцитах по сравнению с таковыми показателями контрольной группы (см. табл. 1). Избыточное накопление промежуточных продуктов липопероксидации сочеталось с недостаточностью механизмов антиоксидантной защиты клеток крови, на что указывало подавление активности СОД и каталазы эритроцитов, снижение уровня витамина Е в сыворотке крови, а также снижение содержания общих SH-групп крови по сравнению с таковыми показателями в условиях нормы (табл. 3).

Таблица 3

Показатели состояния активности антиоксидантной системы крови у больных в период острой ожоговой токсемии

Сроки наблюдения Исследуемые показатели	Контрольная группа	Ожоговая болезнь	
		7-8-е сутки наблюдения	
	$n = 15$	$n = 30$	
	$M \pm m$	$M \pm m$	P
SH-группы общие (ммоль/л)	$2,43 \pm 0,03$	$1,3 \pm 0,1$	$< 0,001$
Каталаза эритроцитов (микроЕ/л)	$5,05 \pm 0,77$	$3,3 \pm 0,1$	$< 0,02$
СОД цельной крови (ед/мл)	$429 \pm 38,3$	$219,1 \pm 19,3$	$< 0,001$
Вит. Е в сыворотке крови (ед.опт.плотн.)	$22,04 \pm 0,4$	$9,9 \pm 0,8$	$< 0,001$

Примечание: P – рассчитано по отношению к показателям контрольных величин; N – число наблюдений.

Анализируя приведенные выше результаты исследования на основании данных литературы, необходимо отметить, что иницирующими факторами активации процессов липопероксидации в крови в условиях гипоксического синдрома, сопровождающего развитие стадии шока и токсемии при ожоговой болезни, является, как известно, образование активных форм кислорода в частности, супероксид анион-радикала, перекиси водорода, гидроксильных радикалов, в окислительно-восстановительных реакциях в митохондриях клеток различных органов и тканей на фоне недостаточности антиоксидантной системы крови [1].

Активация процессов липопероксидации в стадии острой ожоговой токсемии и недостаточность антирадикальной защиты клеток закономерно сочетались с дестабилизацией биологических мембран клеток крови и развитием синдрома цитолиза, на что указывало повышение активности сывороточных трансаминаз: АСТ ($p < 0,001$) и АЛТ ($p < 0,001$) и снижение ПРЭ (см. табл. 1).

Результаты проведенных нами исследований позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Характерной особенностью системных метаболических сдвигов на стадии

острой ожоговой токсемии у пациентов с ожоговой болезнью средней степени тяжести является интенсификация процессов липопероксидации, проявляющаяся накоплением в крови промежуточных продуктов перекисного окисления липидов: ДК и МДА.

2. Одним из ведущих патогенетических факторов активации процессов липопероксидации на стадии острой ожоговой токсемии является недостаточность ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы крови, обуславливающая развитие синдрома цитолиза и соответственно повышение активности сывороточных трансаминаз и снижение перекисной резистентности эритроцитов.

3. Выявленные нами закономерности метаболических и функциональных расстройств, характеризующихся системной дестабилизацией биологических мембран клеток под влиянием свободных радикалов, свидетельствуют о целесообразности включения в комплексную терапию больных с ожоговой болезнью антиоксидантов, антигипоксантов и мембранопротекторов не только местного, но и системного действия.

4. Установление патогенетической взаимосвязи количественных и качественных изменений показателей периферической

крови с характером системных метаболических расстройств и тяжестью клинических проявлений ожоговой болезни позволяет рекомендовать мониторинг показателей клеточного состава и белкового спектра крови, а также содержания в крови МДА, ДК, активности СОД, каталазы, витамина Е для оценки эффективности терапии и прогнозирования течения острой ожоговой токсемии.

Список литературы

1. Активация свободнорадикального окисления – ферментное звено типовых патологических процессов / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова и др. – Саратов: Изд-во СМУ, 2006. – 177 с.
2. Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. – М.: Изд-во БИНОМ, 2008. – 240 с.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО «Изд-во Фолиант», 2008. – 552 с.
4. Ковалевский А.Н. Замечания по скрининговому методу определения молекул средней массы // Лабораторное дело. – 1989. – №10. – С. 35–39.
5. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С. 16.
6. Лукичева Т.И. Методические аспекты определения индивидуальных белков // Лабораторное дело. – 1978. – №4. – С. 227–233.
7. Неотложная помощь при термической травме / Н.В. Островский, В.Б. Бабкин, И.Б. Белянина и др. – Саратов: Изд-во СМУ, 2006. – 35 с.
8. Патогенез типовых реакций организма на травму / Н.П. Чеснокова, П.В. Глыбочко, В.Ю. Барсуков и др. – Саратов: Изд-во СМУ, 2011. – С. 146–222.
9. Шок как проявление реакций дезадаптации при стрессе / под общ. ред. П.В. Глыбочко, А.А. Свистунова, Н.П. Чесноковой, М.Ю. Ледванова. – М.: Изд-во «Академия естествознания», 2009. – С. 237–279.
10. Cavaillon J.-M., Adib-conquy M., Fitting C. Cytokine cascade in sepsis // Scand. J. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 35. – P. 535–544.
11. Fried R. Enzymatic and new- enzymatic assay of superoxide dismutase/R. Fried Fried // Biochemie. – 1975. – Vol. 57. – P. 675–680.

Рецензенты:

Пучиньян Д.М., д.м.н., профессор, зам. директора ФГУ «СарНИИТО», г. Саратов;
 Бородулин В.Б., д.м.н., профессор ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. В.И. Разумовского», г. Саратов.