

УДК 615.1:613.25

ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА АНТИОКСИДАНТНОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ МЕКСИДАНТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ

Вильдяева М.В., Инчина В.И.

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»,
Саранск, e-mail: AL_Rodin@mail.ru

Коррекция развивающихся критических состояний должна предусматривать адекватную доставку кислорода тканям с тем, чтобы обеспечить необходимый уровень его потребления в клетках и уменьшить тем самым степень риска или выраженности поражения органов и систем. Именно поэтому необходимо включать в терапию фармакологические препараты, целенаправленно влияющие на обменные процессы при гипоксии – антигипоксанты и антиоксиданты. Выявлено, что больные основной группы в более ранние сроки отмечали улучшение самочувствия, появление аппетита, нормализацию сна, уменьшение болей, стихание воспаления в тканях вокруг ожоговой раны. Они становились более активными. В группе пациентов, получавших Мексидант в комплексной терапии очищение ожоговой раны от некротических тканей, фибриновых налетов, появление ярко-красных грануляций и краевой эпителизации, нормализация биохимических показателей происходит почти в два раза быстрее, чем в группе сравнения. Установлено, что применение Мексиданта значительно ограничивает депрессию антиоксидантной защиты, увеличивая активность каталазы, и повышает эффективность лечения больных с ожоговой болезнью различного генеза. Использование Мексиданта в сочетании с традиционными лечебными мероприятиями у больных с ожоговой болезнью повышает эффективность проводимого лечения, оказывая благоприятное воздействие на репаративные процессы в тканях, способствует более быстрой коррекции нарушений белкового обмена и уменьшению симптомов ожоговой интоксикации в более ранние сроки.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов (ПОЛ), мексидант, ожоговая болезнь, антиоксиданты

JUSTIFICATION OF EFFICIENCY OF APPLICATION OF THE PREPARATION OF ANTIOXIDANT TYPE OF ACTION OF MEKSIDANT IN COMPLEX TREATMENT OF THE BURN TRAUMA

Vildyaeva M.V., Inchina V.I.

Mordovia State Universit n.a. N.P. Ogareva, Saransk, e-mail: AL_Rodin@mail.ru

Correction of developing critical states should provide adequate delivery of oxygen to the tissues in order to provide the necessary level of consumption in the cells, and thereby reduce the risk or severity of injury of organs and systems. It is therefore necessary to include in the therapy of drugs that specifically affect the metabolism during hypoxia – antihypoxants and antioxidants. Found that patients of the main group at an earlier date marked improvement of health, the emergence of appetite, normalization of sleep, reduce pain, inflammation subsided in the tissues around the burn wound. They became more active. Under patients receiving meksidant in the complex therapy of burn wound cleansing of necrotic tissue, fibrinous raids, the appearance of bright red granulation and epithelialization of the boundary, the normalization of biochemical parameters occurs almost two times faster than in the comparison group. Found that the use Meksidanta significantly limits depression of antioxidant protection by increasing the activity of catalase, and improves the efficiency of treatment of patients with burn disease of various origins. Using Meksidanta in combination with conventional therapeutic measures in patients with burn disease increases the effectiveness of the treatment, providing a beneficial effect on reparative processes in tissues, promotes more rapid correction of disorders of protein metabolism and reduce the symptoms of intoxication burn at an earlier date.

Keywords: perекisny oxidation of lipids (POL), meksidant, burn disease, antioxidants

Внимание к оптимизации лечения ожоговой болезни определяется всё большей частотой получения ожогов на производстве и в быту, при катастрофах мирного времени, в ходе региональных военных конфликтов, сложностью патогенеза и лечения ожоговой болезни, а также высокой летальностью. По длительности и тяжести течения ожоговая болезнь лидирует среди различных вариантов травматической болезни [8]. Велики материальные затраты на лечение больных, высок процент их инвалидизации. Несмотря на имеющийся опыт и современный уровень теоретических знаний, многие осо-

бенности патогенеза термических поражений остаются неразработанными и требуют дальнейших исследований [5].

Комплекс лечебных мероприятий при ожоговой болезни складывается из инфузионной терапии, плазмафереза, хирургической обработки ожоговой раны и аутодермопластики. К сожалению, этого порой бывает недостаточно и процесс заживления затягивается [6]. Все это диктует необходимость дальнейшего совершенствования существующих и разработки новых подходов, способных повысить эффективность и результаты традиционных методов лечения обожженных [2].

Кардинальным проявлением тяжелой ожоговой травмы является гипоксия. Нарушения кислородного бюджета определяются на различных уровнях – от внешнего дыхания до внутриклеточного окисления [1].

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) постоянно происходят в организме и имеют важное значение. Влияние ПОЛ проявляется в обновлении состава и поддержании функциональных свойств биомембран, участии в энергетических процессах, клеточном делении, синтезе биологически активных веществ. Через стадию перекисных производных ненасыщенных жирных кислот осуществляется биосинтез простагландинов и лейкотриенов, а тромбоксаны, оказывающие мощное влияние на адгезивно-агрегационные свойства форменных элементов крови и микроциркуляцию, сами являются гидроперекисями. Образование гидроперекисей холестерина – одно из звеньев в синтезе некоторых стероидных гормонов, в частности прогестерона [7].

Избыточная активация процессов цепного свободнорадикального окисления липидов может привести к накоплению в тканях таких продуктов, как липоперекиси, радикалы жирных кислот, кетоны, альдегиды, кетокислоты, что, в свою очередь, может привести к повреждению и увеличению проницаемости клеточных мембран, окислительной модификации структурных белков, ферментов, биологически активных веществ [9].

Поддерживать перекисное окисление липидов (ПОЛ) на определенном физиологическом уровне помогает система антиоксидантной защиты. В физиологических условиях существует определенное равновесие между этими системами [6]. Снижение активности антиоксидантной защиты или ее несостоятельность способствует повышению активности ПОЛ, что в конечном итоге приводит к мембранопатологическим процессам [3].

Учитывая современные представления о важной роли активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и мембранной патологии в механизме развития структурно-функциональных повреждений органов и тканей при неотложных состояниях, одним из возможных путей повышения эффективности лечения ожогов является использование препаратов, сочетающих мембранопротекторную и высокую антиоксидантную активность [5].

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности терапии ожоговых больных с применением Мексиданта – препарата антиоксидантного типа действия. Исследование проводилось на

200 больных с ожоговой болезнью, находившихся на лечении в Республиканском ожоговом центре МУЗ «Городская клиническая больница № 4» г. Саранска. Среди больных было 114 мужчин (57%) и 86 женщин (43%), их возраст составлял от 25 до 50 ($36,5 \pm 1,2$) лет.

Площадь ожоговой раны варьировала от 3000 до 3300 см², составляя в среднем (3150 ± 150) см², глубокие раны составляли 1150 ± 50 см².

В процессе исследования пациенты были разделены на две группы. В первую группу, основную, вошло 100 больных, которым дополнительно к стандартному лечению назначали 4 мл – 5% раствора Мексиданта внутривенно капельно на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида. Во вторую группу, группу сравнения, вошло 100 больных, получавших только традиционную терапию. В контрольную группу входили пациенты без ожоговой травмы.

О выраженности липопероксидации мы судили по содержанию в плазме крови продуктов ПОЛ – малонового диальдегида и диеновых конъюгатов. Анализируя показатели конечных продуктов ПОЛ в плазме крови, мы обнаружили, что у обожженных имеет место активация процессов липопероксидации на фоне депрессии каталазной активности. Так, уровень МДА достоверно увеличился на 55%, уровень ДК – в 4,2–4,4 раза ($P < 0,001$) (табл. 1).

Активация процессов липопероксидации в эксперименте протекала на фоне выраженной депрессии активности каталазы – основного антиоксидантного фермента ингибирования свободных радикалов [7]. Как оказалось, данный показатель у больных ожоговой болезнью снижался на 62% ($c 0,53 \pm 0,5$ у контрольной группы до $0,23 \pm 0,06$ – у ожоговых больных).

Введение больным мексиданта оказало выраженное позитивное влияние на динамику продуктов ПОЛ и активность каталазы. Из данных, приведенных в табл. 1, следует, что препарат достоверно снижал уровень МДА на 61% – с $41,6 \pm 0,4$ до $16,4 \pm 0,9$ ммоль/л ($P < 0,001$). Более того, содержание МДА в плазме крови больных данной группы было достоверно ниже интактных показателей на 40%, что свидетельствует о выраженной антиоксидантной активности препарата. Содержание ДК под влиянием препарата снижалось с $0,53 \pm 0,01$ до $0,21 \pm 0,005$ ммоль/л, что на 50% ниже, чем в группе сравнения. Каталазная активность в плазме на этом фоне повышалась с $0,23 \pm 0,06$ до $0,48 \pm 0,07$ мкКат/с·л, ($P < 0,001$), что почти в два раза выше, чем у больных в группе сравнения.

Таблица 1

Соотношение прооксидантной и антиоксидантной систем

Группа пациентов	МДА, ммоль/л	ДК, ммоль/л	Каталаза, мкКат/с·л
Контрольная	27,4 ± 0,6	0,12 ± 0,07	0,53 ± 0,5
Сравнения, 1-е сутки	42,4 ± 0,2 P < 0,001	0,50 ± 0,02 P < 0,001	0,20 ± 0,08 P < 0,001
Сравнения, 7-е сутки	36,5 ± 0,7 P < 0,005 P1 < 0,005	0,42 ± 0,004 P < 0,001 P1 < 0,001	0,25 ± 0,003 P < 0,05 P1 < 0,001
Основная, 1-е сутки	41,6 ± 0,4 P < 0,001	0,53 ± 0,01 P < 0,001	0,23 ± 0,06 P < 0,001
Основная группа, 7-е сутки	16,4 ± 0,9 P < 0,005 P1 < 0,001 P2 < 0,001	0,21 ± 0,005 P < 0,001 P1 < 0,001 P2 < 0,001	0,48 ± 0,07 P < 0,001 P1 < 0,001 P2 < 0,001

Примечания:

P – достоверный результат относительно контроля;

P1 – достоверный результат относительно ожога;

P2 – достоверный результат относительно группы сравнения.

После завершения курса лечения с использованием мексиданта у 78 больных основной группы нормализовалось содержание лейкоцитов и восстанавливалась суспензионная стабильность эритроцитов, что проявлялось в восстановлении показателя СОЭ. У 22 пациентов данные показатели не изменялись. В группе сравнения замедление СОЭ и уменьшение количества лейкоцитов отмечалось у 25 больных, у 40, наоборот, возросло количество лейкоцитов, ускорилась СОЭ. При сопоставлении выявленных изменений данных показателей с локальными изменениями в ожоговых ранах обнаружено прогрессирование гнойно-некротического процесса в них; у 35 больных динамики не наблюдалось (табл. 2).

Анализируя изменения показателей периферической крови, можно прийти к выводу о том, что при использовании мексиданта уже на 10 сутки происходит нормализация показателя лейкоцитов и восстановление суспензионной стабильности эритроцитов, на что указывает достоверное снижение СОЭ. В то же время довольно высокая ошибка средней арифметической величины

данного показателя свидетельствует о том, что в ряде случаев наблюдаются еще довольно высокие его уровни, что, видимо, обусловлено какими-то индивидуальными особенностями в конкретных наблюдениях.

Таким образом, снижение количества лейкоцитов и замедление СОЭ у пациентов основной группы при лечении ожоговой болезни в более короткие сроки указывают на то, что применение мексиданта в комплексном лечении способствует снижению воспалительных процессов в организме.

При поступлении пациентов в ожоговое отделение у всех отмечалось гущение крови, что отражалось в повышении показателя гематокрита и содержания гемоглобина.

На 7-е сутки в группе сравнения показатель содержания гемоглобина еще увеличился на 7% и составил $161 \pm 0,9$ г/л, показатель гематокрита увеличился на 4% и составил $55,0 \pm 1,2$ %. К 14-м суткам показатель содержания гемоглобина снизился на 12% и составил $142,0 \pm 1,2$, гематокрит также снизился на 20%, но все еще оставался несколько высоким (табл. 3).

Таблица 2

Динамика показателей воспаления (СОЭ, лейкоциты) в периферической крови

Группа пациентов	СОЭ, мм/ч	Лейкоциты, 10^9 /л		
	Исходные данные	10 день	Исходные данные	10 день
Сравнения	23,3 ± 2,1	25,6 ± 5,2	13,5 ± 2,3	14,9 ± 1,1
Основная	22,4 ± 1,8	14,2 ± 5,4*	12,7 ± 2,1	6,7 ± 2,5*

Примечание. * Достоверный результат относительно контроля (P < 0,005).

Таблица 3

Динамика количества общего белка, альбуминов и содержания гемоглобина в периферической крови

Группа пациентов	Белок, г/л	Альбумины, %	Гемоглобин, г/л
Контрольная	60,5 ± 3,4	46,6 ± 0,2	150 ± 2,3
Сравнения и основная, 1-е сутки после ожога	42,0 ± 1,6	30,7 ± 1,3	167,8 ± 1,9
Группа сравнения, 14-е сутки	45,4 ± 1,2	33,8 ± 0,8	123 ± 2,2
Основная группа, 14-е сутки	58 ± 0,1*	41,9 ± 0,7*	145,3 ± 2,1*

Примечание. * Достоверный результат относительно контроля (P < 0,005).

В основной группе содержание гемоглобина на 7-е сутки снизилось на 15%, а гематокрит стал ниже на 13%. К 14-м суткам показатель содержания гемоглобина снизился еще на 8% и составил 120,2 ± 0,7 г/л, что в сочетании с показателем гематокрита (37,0 ± 0,3%) свидетельствует об улучшении гемодинамики и реологии в данной группе.

Одним из наиболее частых симптомов ожоговой болезни является гипопротеинемия, выступающая следствием потери белка организмом, преимущественно белка плазмы крови. Экссудация плазмы через ожоговую поверхность начинается сразу после травмы, достигая значительных величин. Объем потерянных жидкостей и белка зависит от площади и глубины ожога. Обширная плазмопотеря происходит почти исключительно за счет альбуминовой фракции плазмы [1].

Нарушение синтетической функции печени и преобладание катаболических процессов при термической травме, гипоксия и гипоксемия способствовали развитию нарушений белкового обмена в виде гипоальбуминемии и снижения содержания общего белка [4].

На фоне термической травмы у пациентов мы обнаружили достоверное снижение содержания общего белка на 10-е сутки. В группе сравнения его концентрация достоверно снижалась к 10-м суткам на 56%. К 21-м суткам его содержание увеличилось на 21%. Содержание альбуминов в этой группе к 10-м суткам составляло 35,8 ± 0,8%, что ниже, чем при поступлении, на 24%. К 21-м суткам содержание альбуминов увеличилось всего на 3% и составило 39,7 ± 0,4%.

Проявлением метаболических эффектов препарата является повышение к 21-м суткам содержания белка на 35% и концентрации альбуминов сыворотки крови на 38% по сравнению с исходными данными, что

свидетельствует об улучшении белковосинтезирующей функции печени.

Более быстрая нормализация содержания белка и альбумина в основной группе больных способствует усилению репаративных возможностей организма, что отражается в повышении скорости эпителизации ожоговых ран [3].

Выявлено, что больные основной группы в более ранние сроки отмечали улучшение самочувствия, появление аппетита, нормализацию сна, уменьшение болей, стихание воспаления в тканях вокруг ожоговой раны. Они становились более активными. В группе пациентов, получавших мексидант в комплексной терапии, очищение ожоговой раны от некротических тканей, фибриновых налетов, появление ярко-красных грануляций и краевой эпителизации, нормализация биохимических показателей происходит почти в два раза быстрее, чем в группе сравнения.

Проведенные клинические и лабораторные исследования свидетельствуют о том, что применение Мексиданта значительно ограничивает депрессию антиоксидантной защиты, увеличивая активность каталазы, и повышает эффективность лечения больных с ожоговой болезнью различного генеза. Использование Мексиданта в сочетании с традиционными лечебными мероприятиями у больных с ожоговой болезнью повышает эффективность проводимого лечения, оказывая благоприятное воздействие на репаративные процессы в тканях, способствует более быстрой коррекции нарушений белкового обмена и уменьшению симптомов ожоговой интоксикации в более ранние сроки.

Список литературы

1. Альес В.Д., Андреев А.Г., Ульянова И.Г. и др. Доставка, потребление и экстракция кислорода в острый период ожоговой болезни //Анестезиология и реаниматология. – 2005. – № 1. – С.4–7.

2. Величковский Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестн. РАМН. – 2001. – № 6. – С. 45–51.

3. Вильдяева М.В., Инчина В.И., Чаиркин И.Н. Оценка влияния препарата антиоксидантного типа действия мексиданта на процесс репаративной регенерации ожоговых ран // Морфологические ведомости. – 2009. – № 3–4. – С. 106–108.

4. Вильдяева М.В., Инчина В.И., Романов М.Д. Патогенетическое обоснование применения мексиданта при ожоговой болезни: монография. – Саранск: Изд-во Мордов. Ун-та, 2012. – 68 с.

5. Дмитриев В.П. Применение озона на догоспитальном и госпитальном этапах для улучшения результатов лечения ран, открытых переломов и ожогов конечностей: дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2002. – 230 с.

6. Козлов С.А. Антигипоксанты и возможности их использования для коррекции нарушений водно-электролитного баланса при комбинированной травме // Актуальные проблемы реаниматологии и экстремальной медицины – Саранск, 2002. – С. 42–49.

7. Лукьянова Л.Д., Ромонова В.Е. Особенности антигипоксического действия мексидола, связанные с его специфическим влиянием на энергетический обмен // Хим.-фармакол. журн. – 2000. – № 8. – С. 9–11.

8. Федоров В.Д., Сологуб В.К., Яковлев Г.Б. Проблема лечения больных с ожоговой болезнью при применении оружия массового поражения // Проблемы комбустиологии: материалы Международного конгресса. – М., 2000. – С. 89–94.

9. Шабалина Н.В. Экспериментальное обоснование эффективности некоторых производных 3-оксипиридина при термической травме: дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2004. – 154 с.

References

1. Alyes V.D., Andreyev A.G., Ulyanova I.G. Delivery, consumption and extraction of oxygen during the sharp period of a burn disease // Anesthesiology and resuscitation. 2005. no. 1. pp. 4–7.

2. Velichkovsky B.T. Free radical oxidation as link of urgent and long-term adaptation of an organism to environment

factors // Vestn. Russian Academy of Medical Science. 2001. no. 6. pp. 45–51.

3. Vildyaeva M.V., Inchin V.I., Chairkin I.N. Assessing the impact of the drug antioxidant action type mекsидanta process of reparative regeneration of burn wounds // Morphological sheets. 2009 no. 3–4. pp. 106–108.

4. Vildyaeva M.V., Inchin V. I., Romanov M. D. Pathogenetic justification of application of a mекsидant at a burn disease: monograph. Saransk: Publishing house Mordov. Un-ta, 2012. 68 p.

5. Dmitriyev V.P. Use of ozone at pre-hospital and hospital stages for improvement of results of treatment of wounds, open changes and burns of extremities: yew. ... edging. medical sciences / Accusative Dmitriyev Saransk, 2002. 230 p.

6. Kozlov S.A. Antigipoksanta's goats and possibility of their use for correction of violations of introduction and electrolytic balance at the combined trauma // Actual problems of resuscitation and extreme medicine Saransk, 2002. pp. 42–49.

7. Lukyanova L.D., Romonova V.E. The features of anti-hypoxemic action of a mекsидol connected with its specific influence on a power exchange // Chemical pharmacological journal 2000. no. 8. pp. 9–11.

8. Fedorov of V.D. Problem of treatment of patients with a burn disease at a use of weapons of mass defeat // Materials of the International congress «Combustiology problem». M., 2000. pp. 89–94.

9. Shabalin N.V. Experimental justification of efficiency of some derivatives of a 3-oksipiridin at a thermal trauma: Dis. ... edging. medical sciences. Saransk, 2004. 154 p.

Рецензенты:

Беляев А.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарёва», г. Саранск;

Усанова А.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарёва», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 12.02.2015.