ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ЦИТОФЛАВИНА НА СДВИГИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ПРИ ОЖОГОВОМ ШОКЕ

Н. В. Полутова[1], Н. В. Островский[2], М. Г. Романцов[3], Н. П. Чеснокова[1]

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 60 больных со средней степенью тяжести ожоговой болезни. Исследовано содержание в крови и тканях периферической зоны термической травмы кожи и подкожной клетчатки промежуточных продуктов липопероксидации: малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, а также SH-групп, витамина Е. Одновременно определяли активность ферментов супероксиддисмутазы и каталазы. Исследование проведено на 1-е и 3-и сутки заболевания в период ожогового шока. Развитие ожогового шока на фоне традиционной терапии характеризовалось интенсификацией процессов липопероксидации и недостаточностью антиоксидантной системы крови. Включение в общепринятую комплексную терапию ожоговой болезни цитофлавина обеспечило положительную динамику метаболических сдвигов за счет реактивации ферментов супероксиддисмутазы и каталазы крови, увеличения содержания витамина Е в крови.

Ключевые слова: липопероксидация, антиоксидантная система крови, ожоговая болезнь, ожоговая рана, цитофлавин

ВВЕДЕНИЕ

Ожоговый шок является наиболее тяжелым проявлением ожоговой болезни, представляет типовой патологический процесс, развивающийся при обширных термических повреждениях кожи и глубоко лежащих тканей [5, 7, 8, 10]. Характерными особенностями ожогового шока, как и шоковых состояний другого генеза, являются прогрессирующая недостаточность системной гемодинамики, расстройства регионарного кровотока и микроциркуляции, развитие ДВС-синдрома, фазные нарушения деятельности жизненно важных структур ЦНС, гормональный дисбаланс и метаболические расстройства [4, 7, 8, 10]. Естественно, что в условиях развития прогрессирующей недостаточности кровотока в различных органах и тканях формируются типовые реакции в виде метаболического ацидоза, сопровождающегося повышением проницаемости биологических мембран клеток и, соответственно, развитием набухания митохондрий, активацией лизосомальных ферментов и чрезмерным образованием активных форм кислорода. Источником последних, как известно, являются окислительно-восстановительные реакции в митохондриях, монооксигеназные реакции в эндоплазматической сети, а также метаболические реакции взаимопревращения простагландинов, катехоламинов и других соединений. В связи с этим очевидно, что тяжелая циркуляторная гипоксия, свойственная ожоговому шоку, является инициирующим фактором индукции свободнорадикального окисления липидов, стромальных и ферментных белков, нуклеиновых кислот и, таким образом, дезорганизации структуры и функции клеток различных органов и тканей [1, 9, 11, 13 – 16]. Тем не менее, до настоящего момента не систематизированы сведения относительно состояния процессов свободнорадикального окисления липидов при ожоговом шоке и, соответственно, в комплексной терапии ожоговой болезни не нашли широкого применения антиоксиданты, антигипоксанты, мембранопротекторы локального и системного действия.

В целях повышения эффективности традиционного лечения ожоговых больных в комплексной терапии указанной патологии был использован цитофлавин, обладающий свойствами антиоксиданта, антигипоксанта, мембранопротектора. Препарат разработан на базе ООО “НТФФ “ПОЛИСАН” (Санкт-Петербург) и в настоящее время нашел применение в комплексной терапии ИБС, нарушений мозгового кровообращения, а также при других гипоксических сотояниях [3].

Целью настоящего исследования явилось установление роли активации процессов липопероксидации в патогенезе ожогового шока, а также выявление возможной медикаментозной коррекции вторичных неспецифических расстройств с использованием цитофлавина в комплексе общепринятых терапевтических мероприятий при ожоговом шоке.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе представлены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 60 ожоговых больных в период ожогового шока, находившихся на стационарном лечении в Саратовском центре термических поражений в 2007 – 2010 гг.

Обследуемый контингент пациентов с ожоговой травмой включал преимущественно лиц мужского пола — 60 % от общего количества пациентов. Крите-

[1] Кафедра патологической физиологии (зав. — проф. В. В. Моррисон) Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
[2] ММУ “Городская больница № 7”, Саратов.
[3] ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”, Санкт-Петербург.

© 2011 Коллектив авторов

риями включения в группу комплексного обследования пациентов являлось 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 общеизвестные принципы оценки тяжести термической травмы [7], включающие определение площади ожоговой поверхности, глубины ожога, индекса Франка (табл. 1). Ожоговая травма у наблюдаемого контингента больных характеризовалась развитием ожогового шока в течение первых 2-х — 3-х суток с момента воздействия термического фактора. При этом имели место падение АД, которое поддерживалось только при инфузионной терапии и применении кардиотоников, а также развитие выраженной тахикардии (до 110 уд. в минуту). В то же время наблюдались быстрое нарастание заторможенности, адинамия при сохраненном сознании, повышенное чувство жажды, диспептические расстройства, в ряде случаев возникали парез кишечника, острое расширение желудка, а также уменьшение мочеотделения. Диурез обеспечивался только применением медикаментозных средств. Отмечался умеренный метаболический ацидоз с респираторной компенсацией, выраженная гипотермия.

О состоянии процессов липопероксидации судили по показателям содержания в эритроцитах и плазме крови диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА). 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 определяли общепринятыми спектрофотометрическими методами исследования [12].

Забор крови для исследования производили на 1-е и 3-и сутки заболевания в период ожогового шока у больных двух групп. В I группе пациентов проводили традиционную комплексную терапию ожогового шока. 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 лекарственных средств [4, 7]. Пациентам II группы наблюдения и лечения в вышеуказанный комплекс терапевтических мероприятий было включено использование цитофлавина, который вводили в вену капельно в общепринятых дозах, начиная с момента поступления пострадавшего в стационар в течение 3-х дней [2, 6].

Таблица 1. **Основные критерии отбора в группы наблюдения ожоговых больных, получавших традиционную терапию и терапию с использованием цитофлавина**

Основные признаки	I группа наблюдения, на фоне традиционной терапии		II группа наблюдения, на фоне использования цитофлавина в комплексе	
	женщины	мужчины	женщины	мужчины
Соотношение количества мужчин и женщин	13	17	12	18
Возраст (кол-во лет)	55,5 ± 6,2	45,5 ± 5,7	52,3 ± 4,9	42,2 ± 4,7
Масса тела (кг)	65 ± 6,5	55 ± 8,5	63 ± 7,1	60 ± 6,5
Индекс Франка (баллы)	92,5 ± 3,5	90,3 ± 4,5	92,1 ± 2,5	94,3 ± 4,5
Общая площадь ожоговой поверхности (%)	33,8 ± 1,3	32,7 ± 2,8	35,2 ± 1,7	30,5 ± 3,9 ± 0,03

Таблица 2. **Показатели содержания в крови промежуточных продуктов липопероксидации (малонового диальдегида (МДА), диеновых коньюгатов, ДК), а также ПРЭ в динамике ожогового шока на фоне традиционной терапии ($M \pm m$)**

Показатель	Контрольная группа	Ожоговый шок на фоне традиционной терапии			
		1-е сутки наблюдения		3-и сутки наблюдения	
	$n = 15$	$n = 30$		$n = 30$	
ПРЭ, % гемолиза эритроцитов	1,43 ± 0,08	3,4 ± 0,2	$p < 0{,}001$	3,1 ± 0,2	$p < 0{,}001$
ДК (плазма крови), ед/мл	1,43 ± 0,11	1,9 ± 0,1	$p < 0{,}001$	1,8 ± 0,1	$p < 0{,}01$
ДК (эритроциты), ед/мл	2,08 ± 0,5	4,4 ± 0,1	$p < 0{,}001$	4,2 ± 0,1	$p < 0{,}001$
МДА (плазма крови), мкмоль/л	0,82 ± 0,03	2,5 ± 0,1	$p < 0{,}001$	2,3 ± 0,1	$p < 0{,}001$
МДА (эритроциты), мкмоль/л	5,22 ± 0,24	11,4 ± 0,2	$p < 0{,}001$	9,7 ± 0,3	$p < 0{,}001$

Примечание. Здесь и в табл. 3 и 4: p — рассчитано по отношению к показателям контрольных величин, n — число наблюдений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты проведенных исследований, в период ожогового шока (на 1-е сутки после воздействия термического фактора) на фоне традиционной терапии ожоговой болезни у больных первой группы отмечалось резкое увеличение уровня МДА и ДК в эритроцитах и плазме крови по сравнению с таковыми показателями контрольной группы (табл. 2). 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 (табл. 2, 3).

В эти же сроки развития ожогового шока у больных второй группы в условиях использования цитофлавина в комплексе общепринятых терапевтических мероприятий так же как и в первой группе больных на фоне проведения традиционной комплексной терапии ожоговой болезни отмечалась интенсификация процессов липопероксидации. Об этом свидетельствовало повышение уровня промежуточных продуктов липопероксидации МДА и ДК в эритроцитах и плазме крови, как и в группе больных, получавших терапию без цитофлавина (табл. 2, 4). Таким образом, кратковременное применение цитофлавина в течение 1-х суток развития ожогового шока не препятствовало чрезмерной интенсификации процессов липопероксидации.

Следует отметить, что использование цитофлавина в комплекной терапии ожогового шока в течение 1-х суток развития патологии не обеспечило реактивации антиоксидантной системы крови: активность СОД цельной крови, каталазы эритроцитов и витамина Е сыворотки крови оставались сниженными по сравнению с таковыми показателями в контрольной группе наблюдения (табл. 3, 5).

Активация процессов липопероксидации в 1-е сутки развития ожогового шока и недостаточность антирадикальной защиты клеток закономерно сочетались с развитием синдрома цитолиза, характеризующегося снижением ПРЭ у больных в двух группах наблюдения (табл. 2, 4).

Последующие наблюдения были проведены на 3-и сутки с момента поступления больных в стационар. Как оказалось, в этот период ожоговой болезни у больных первой группы наблюдения и лечения на фоне проведения традиционной комплексной терапии по-прежнему отмечалось повышение содержания в крови промежуточных продуктов липопероксидации на фоне сохранения недостаточности антиоксидантной системы крови: уровень активности каталазы, СОД эритроцитов и витамина Е плазмы крови, уровень SH-групп был значительно ниже по сравнению с показателями контроля (табл. 2, 3).

Использование цитофлавина в комплексной терапии ожогового шока позволило выявить положитель-

Таблица 3. **Показатели состояния антиоксидантной системы в крови у больных с ожоговым шоком в различные сроки наблюдения на фоне традиционной терапии ($M \pm m$)**

Показатель	Контрольная группа	Ожоговый шок на фоне традиционной терапии			
		1-е сутки наблюдения		3-и сутки наблюдения	
	$n = 15$	$n = 30$		$n = 30$	
SH-группы общие (ммоль/л)	2,43 ± 0,03	0,6 ± 0,1	$p < 0{,}001$	0,7 ± 0,1	$p < 0{,}001$
Каталаза эритроцитов (микроЕ/л)	5,05 ± 0,77	2,4 ± 0,1	$p < 0{,}001$	3,1 ± 0,1	$p < 0{,}01$
СОД цельной крови (ед/мл)	429 ± 38,3	131 ± 8,2	$p < 0{,}001$	157,1 ± 10,5	$p < 0{,}001$
Вит. Е в сыворотке крови (ед. опт. плотн.)	22,04 ± 0,4	5,3 ± 0,3	$p < 0{,}001$	6,9 ± 0,6	$p < 0{,}001$

Таблица 4. **Показатели содержания в крови промежуточных продуктов липопероксидации (малонового диальдегида, диеновых коньюгатов), а также ПРЭ в динамике ожогового шока на фоне использования цитофлавина в комплексной терапии ($M \pm m$)**

Показатель	Контрольная группа	Ожоговый шок на фоне цитофлавина в традиционной терапии			
		1-е сутки наблюдения		3-и сутки наблюдения	
	$n = 15$	$n = 30$		$n = 30$	
ПРЭ, % гемолиза эритроцитов	1,43 ± 0,08	3,5 ± 0,2	$p < 0{,}001/p_1 > 0{,}5$	2,2 ± 0,1	$p < 0{,}001/p_1 < 0{,}001$
ДК (плазма крови), ед/мл	1,43 ± 0,11	2,1 ± 0,1	$p < 0{,}001/p_1 > 0{,}1$	1,4 ± 0,1	$p > 0{,}5/p_1 < 0{,}001$
ДК (эритроциты), ед/мл	2,08 ± 0,5	4,6 ± 0,44	$p < 0{,}001/p_1 > 0{,}5$	3,1 ± 0,2	$p > 0{,}5/p_1 < 0{,}001$
МДА (плазма крови), мкмоль/л	0,82 ± 0,03	2,4 ± 0,31	$p < 0{,}001/p_1 > 0{,}5$	1,9 ± 0,12	$p < 0{,}001/p_1 < 0{,}01$
МДА (эритроциты), мкмоль/л	5,22 ± 0,24	12,1 ± 0,52	$p < 0{,}001/p_1 > 0{,}2$	8,3 ± 0,31	$p < 0{,}001/p_1 < 0{,}001$

Примечание. Здесь и в табл. 5: p_1 — рассчитано по отношению к таковым показателям в соответствующий период ожогового шока у пациентов на фоне традиционной терапии.

Таблица 5. **Показатели состояния антиоксидантной системы в крови у больных с ожоговым шоком в различные сроки наблюдения на фоне использования цитофлавина в комплексной терапии ($M \pm m$)**

Показатель	Контрольная группа	Ожоговый шок на фоне цитофлавина в традиционной терапии			
		1-е сутки наблюдения		3-и сутки наблюдения	
	$n = 15$	$n = 30$		$n = 30$	
SH-группы общие (ммоль/л)	2,43 ± 0,03	0,72 ± 0,08	$p < 0{,}001/p_1 > 0{,}2$	1,5 ± 0,12	$p < 0{,}001/p_1 < 0{,}001$
Каталаза эритроцитов (микроЕ/л)	5,05 ± 0,77	2,5 ± 0,1	$p < 0{,}001/p_1 > 0{,}2$	4,2 ± 0,12	$p > 0{,}2/p_1 < 0{,}001$
СОД цельной крови (ед/мл)	429 ± 38,3	141 ± 6,1	$p < 0{,}001/p_1 > 0{,}2$	289,1 ± 9,82	$p < 0{,}001/p_1 < 0{,}001$
Вит. Е в сыворотке крови (ед. опт. плотн.)	22,04 ± 0,4	6,075 ± 0,99	$p < 0{,}001/p_1 > 0{,}2$	10,73 ± 0,9	$p < 0{,}001/p_1 < 0{,}001$

ные метаболические эффекты указанного препарата на 3-и сутки развития патологии за счет реактивации ферментного и неферментного звеньев антирадикальной системы крови. Об этом свидетельствовала менее выраженная интенсификация процессов липопероксидации: содержание в крови МДА и ДК несколько снижалось по сравнению с таковыми показателями группы ожоговых больных, не получавших в комплексной терапии цитофлавин, однако не достигало контрольных величин (табл. 4). Одновременно возрастали активность СОД, каталазы эритроцитов, витамина Е в сыворотке крови, уровень SH-групп в крови, оставаясь ниже показателей контроля (табл. 4, 5).

Таким образом, включение в комплексную терапию ожогового шока цитофлавина — препарата со свойствами антиоксиданта, антигипоксанта и мембранопротектора, снижает интенсификацию процессов перекисного окиления липидов в биологических мембранах клеток за счет реактивации ферментного и неферментного звеньев антирадикальной защиты клеток. Этот эффект проявлялся лишь на 3-и сутки использования цитофлавина в комплексной терапии ожогового шока.

Касаясь механизмов выявленного положительного эффекта цитофлавина в условиях его использования в комплексе общепринятых терапевтических мероприятий, следует отметить, что цитофлавин включает два метаболита: янтарную кислоту и инозин, а также два кофермента витаминов – никотинамид (витамин PP) и рибофлавин (витамин B_2). Указанные компоненты обладают взаимопотенцирующими эффектами на клеточном, органном и системном уровнях, регулируя метаболические процессы в организме [2, 6]. Так, янтарная кислота является антигипоксантом субстратного действия, обеспечивающим активацию окислительного фосфорилирования, повышение синтеза АТФ в цикле Кребса, торможение гликолиза, ликвидацию постгипоксического ацидоза. Инозин — антигипоксант, являющийся пластическим регулятором нарушенного гипоксией обмена. Последний может проникать в активно функционирующие клетки и улучшать их энергетический баланс. Кроме того, инозин повышает активность ряда ферментов цикла Кребса, стимулирует синтез нуклеотидов. Рибофлавин и никотинамид относятся к антигипоксантам регуляторного действия, улучшающим доставку кислорода к тканям. Рибофлавин оказывает метаболическое действие: взаимодействуя с АТФ, образует коэнзимы флавинпротеинов — флавинаденинмононуклеотид и флавинадениндинуклеотид, являющиеся компонентами таких ферментов, как сукцинатдегидрогеназа, цитохромредуктаза, диафораза, оксидазы аминокислот и др. В то же время рибофлавин, регулируя окислительно-восстановительные процессы, принимает участие в переносе H^+, тканевом дыхании, углеводном, белковом и жировом обменах. Никотинамид является нейропротектором, относится к группе ферментов, являющихся переносчиками водорода, обеспечивающих окислительно-восстановительные процессы (антигипоксант), оказывает также антиоксидантный эффект [2, 6].

Таким образом, комплексный метаболический препарат цитофлавин стимулирует процессы клеточного дыхания и энергообразования, повышает степень утилизации кислорода тканями организма, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной системы, активирует внутриклеточный синтез белка, способствует утилизации глюкозы тканями, улучшает мозговой и коронарный кровоток, активирует метаболические процессы в ЦНС и в соответствии с полученными данными, свидетельствующими о положительном корригирующем влиянии препарата на сдвиги метаболического статуса, может быть рекомендован для включения в комплексную терапию ожогового шока, что значительно повысит эффективность традиционных методов лечения.

ВЫВОДЫ

1. Закономерной особенностью метаболических расстройств в динамике развития ожогового шока на 1-е и 3-и сутки патологии является прогресирующая активация процессов липопероксидации, проявляющаяся накоплением в крови промежуточных продуктов перекисного окисления липидов — МДА, ДК.

2. Ведущим патогенетическим фактором повышения в крови промежуточных продуктов липопероксидации является недостаточность ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы крови.

3. Использование в комплексной традиционной терапии ожогового шока цитофлавина обеспечивает положительную динамику метаболических сдвигов, препятствуя чрезмерной интенсификации процессов липопероксидации и избыточному накоплению в крови МДА и ДК.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Активация свободнорадикального окисления — эфферентное звено типовых патологических процессов*, Н. П. Чеснокова (ред.), Е. В. Понукалина, М. Н. Бизенкова и др., Саратов (2006).
2. В. В. Афанасьев, *Цитофлавин в интенсивной терапии. Пособие для врачей*, Санкт-Петербург (2005).
3. М. Н. Бизенкова, Г. А. Афанасьева, М. Г. Романцов, Н. П. Чеснокова, *Усп. современного естествознания*, № 4, 28 – 33 (2006).
4. *Избранные труды по комбустиологии*, Н. В. Островский (ред.), Саратов (2009).
5. В. А. Лавров, В. Л. Виноградов, *Комбустиология*, № 2, 1 – 9, (2000).
6. Г. А. Ливанов, *Вестн. интенсивной терапии*, № 1, 60 – 63 (2005).
7. *Неотложная помощь при термической травме*, Н. В. Островский (ред.), В. Б. Бабкин, И. Б. Белянина и др., Саратов (2006).
8. *Патогенез типовых реакций организма на травму*, Н. П. Чеснокова (ред.), П. В. Глыбочко, В. Ю. Барсуков, В. В. Моррисон и др., Саратов (2010).
9. *Типовые патологические процессы*, Н. П. Чеснокова (ред.), Саратов (2004).
10. *Шок как проявление реакций дезадаптации при стрессе*, П. В. Глыбочко, М. Ю. Ледванов, А. А. Свистунов, Н. П. Чеснокова (общ. ред.), Москва (2009).
11. B. Aurousseau, *Reprod Nutr Dev.*, № 6, 601 – 620 (2006).
12. Choi D. V. Leninger-Muller B., Wellman M., et al., *J. Toxicoi. Environ. Health A.*, **67**, 2061 – 2071 (2004).
13. R. S. Irwin, J. M. Rippe, *Intensive care medicine*, 2336 (2003).
14. M. C. Simon, *Exp. Med. Biol.*, № 588, 165 – 170 (2006).
15. Z. Ungvari, *Antioxid Redox Signal*, **8**(7 – 8), 1121 – 1129 (2006).
16. T. Xia, *Exp. Med. Biol.*, № 588, 100 – 125 (2006).

Поступила 10.03.11

POSITIVE EFFECT OF CYTOFLAVIN ON METABOLIC STATUS CHANGES IN PATIENTS WITH BURN DISORDER

N. V. Polutova[1], N. V. Ostrovskii[2], M. G. Romantsov[3], and N. P. Chesnokova[1]

[1] Department of Pathophysiology, Saratov State Medical University, ul. Bol'shaya Kazach'ya 112, Saratov, 410710, Russia

[2] Saratov City Hospital No. 7, Saratov, Russia

[3] Polisan Research and Technology Company, Ligovskii prosp. 112, St. Petersburg, 192019, Russia

Complex clinical and laboratory examination of 60 patients with moderate level of burn damage included determination of the content of intermediate products of lipid peroxidation (LPO) (malonic dialdehyde, diene conjugate, SH groups and tocopherol) in blood and peripheral zone of the skin and hypodermic tissue. At the same time, the activity of superoxide distumase (SOD) and catalase was evaluated. This examination was performed on the first and third days after injury, in the period of burn shock. In the course of conventional therapy, burn shock was characterized by LPO intensification and insufficiency of the blood antioxidant system. Cytoflavin included into the conventional therapy produces improvement in metabolic changes due to the activation of blood SOD and catalase and an increase in tocopherol (vitamin E) content in the blood.

Key words: Lipid peroxidation, blood antioxidant system, burn disorder, burn wound, cytoflavin