

Клычникова Е.В., Тазина Е.В., Смирнов С.В., Спиридонова Т.Г., Жиркова Е.А., Борисов В.С., Годков М.А.

ВЗАИМОСВЯЗЬ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА У БОЛЬНЫХ С ОЖоговой ТРАВМОЙ

ГБОУ здравоохранения города Москвы “Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского” Департамента здравоохранения города Москвы, 129090

Ожоговая травма сопровождается образованием активных форм кислорода (АФК). Чрезмерное увеличение продукции АФК приводит к окислительному стрессу. Перекисное повреждение белковых веществ вызывает их деградацию и образование токсических фрагментов, способствующих развитию эндогенной интоксикации. Кроме того, ожоги вызывают выраженную воспалительную реакцию в месте повреждения, что приводит к нарушению кровообращения. Целью этого исследования явилось изучение взаимосвязи нарушений в системе прооксиданты–антиоксиданты, выраженности эндогенной интоксикации и нарушений эндогенной сосудистой регуляции для оценки тяжести и прогноза развития осложнений у больных с ожоговой травмой. Обследовали 26 обожженных, которые были разделены на 2 группы по степени тяжести травмы на основании индекса Франка (ИФ): 1-я группа – ИФ < 60 усл. ед. и 2-я группа – ИФ ≥ 60 усл. ед. Исследование сыворотки крови проводили на 1–3-и 7, 14, 21 и 28-е сутки с момента ожоговой травмы. Определяли малоновый диальдегид (МДА), общую антиокислительную активность (ОАА), уровень среднемолекулярных пептидов (СМП₂₅₄ и СМП₂₈₀), стабильные метаболиты оксида азота (NOx) и активность ангиотензин-превращающего фермента – АПФ. В двух группах больных обнаружено достоверное повышение уровня МДА, снижение ОАА и уровня NOx за весь период наблюдений. Выявлено нарушение сопряженного взаимодействия NO и АПФ. Это указывает на развитие окислительного стресса и дисбаланс в эндогенной регуляции сосудистого тонуса. Во 2-й группе наблюдалась тенденция к более выраженному окислительному стрессу. Получены достоверные корреляции между показателями окислительного стресса, эндогенной интоксикации, эндогенными факторами сосудистой регуляции, глубиной ожогового повреждения и ИФ, которые свидетельствуют об их тесной взаимосвязи. Показатели МДА, ОАА могут служить одними из прогностических маркеров тяжести состояния больных с ожоговой травмой и адекватности проводимой терапии.

Ключевые слова: ожоговая травма; индекс Франка; окислительный стресс; малоновый диальдегид; общая антиокислительная активность; эндогенная интоксикация; эндогенные факторы сосудистой регуляции; оксид азота.
Для цитирования: *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60 (1): 45-49

CORRELATION BETWEEN BIOCHEMICAL PARAMETERS OF OXIDATIVE STRESS, ENDOGENOUS INTOXICATION AND REGULATION OF VASCULAR TONE IN PATIENTS WITH BURN INJURY

Klychnikova E.V., Tazina E.V., Smirnov S.V., Spiridonova T.G., Zhirkova E.A., Borisov V.S., Godkov M.A.

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 129090, Moscow, Russian Federation

Burn injury is accompanied by the formation of reactive oxygen species (ROS). Excessive production of ROS results in oxidative stress. Peroxidation damage of proteins causes their degradation and the formation of toxic fragments contributing to the development of endogenous intoxication. Furthermore, burns cause pronounced inflammatory reaction in the lesion site leading to poor circulation. The purpose of this study was an investigation of relationship between disturbances in the prooxidant/antioxidant system, severity of endogenous intoxication and disturbances of endogenous vascular regulation to assess the severity and prognosis of complications in patients with burn injury. 26 patients with burn injury were investigated; they were divided into 2 groups according to the severity of injury on the basis of Frank index (FI): group 1 – FI < 60 CU and group 2 – FI ≥ 60 CU. The investigation of blood serum was performed on 1-3, 7, 14, 21 and 28 day after burn injury. Malondialdehyde (MDA), total antioxidant status (TAS), the level of middle weight molecules, stable metabolites of nitric oxide (NOx) and angiotensin-converting enzyme (ACE) activity were determined in the serum. Significant increase of MDA level, decrease of TAS and NOx level were found in two groups of patients throughout the observation period. We also found a disturbance in coupled interaction of NO and ACE. These data point to the development of oxidative stress and imbalance in endogenous regulation of vascular tone. There was a trend toward more pronounced oxidative stress in group 2. Significant correlations between parameters of oxidative stress, endogenous intoxication, endogenous factors of vascular regulation, depth of burn injury and FI were obtained in two groups. MDA, TAS can serve as one of the prognostic markers of condition severity of burned patients and therapy adequacy.

Key words: burn injury; Frank index; oxidative stress; malondialdehyde; total antioxidant status; endogenous intoxication; endogenous factors of vascular regulation; nitric oxide

Citation: *Anesteziologya i reanimatologiya*. 2014; 60 (1): 45-49 (In Russ.)

Введение. По данным ВОЗ, ожоговая травма устойчиво занимает 3-е место среди прочих видов травм. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению количества пострадавших с ожогами. Распространенность ожогов в России составляет в среднем 300–350 случаев на 10 тыс. населения. Ежегодно

в России регистрируется до 600 тыс. случаев ожоговой травмы различной степени тяжести. По экспертным оценкам ежегодно в России от ожоговой травмы умирают более 20 тыс. человек. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении тяжело обожженных, летальность при глубоких обширных ожогах остается высокой и достигает 80–90%. Тяжелая термическая травма является серьезным повреждающим фактором для всего организма (нарушение гемодинамики, функций желудочно-кишечного тракта, печени, почек, метаболизма, свертывающей и противосвертывающей систем, иммунитета и др.) [1, 2].

Информация для контакта:

Клычникова Елена Валерьевна;

Correspondence to:

Klychnikova Elena Valer'evna; e-mail: ltazina@yandex.ru

Показатели окислительного стресса, эндогенной интоксикации и эндогенные факторы сосудистой регуляции у больных с ожоговой травмой

Показатель	Норма	Сутки				
		1–3-и	7-е	14-е	21-е	28-е
<i>ИФ < 60 усл. ед. (прогноз благоприятный и относительно благоприятный)</i>						
МДА, мкмоль/л	2,27 (2,11–2,47)	3,54 (2,64–4,87)*	3,71 (3,59–4,59)*	3,59 (3,37–4,08)*	3,13 (2,84–4,42)*	3,25 (2,60–3,46)*
ОАА, ммоль/л	1,61 (1,56–1,68)	1,33 (1,02–1,37)*	1,38 (1,26–1,58)*	1,51 (1,34–1,73)	1,60 (1,40–3,05)	1,45 (1,39–1,64)
Коэффициент МДА/ОАА	0,96 (0,91–1,11)	1,93 (1,45–4,06)*	2,32 (1,76–2,81)*	1,85 (1,53–2,06)*	1,72 (0,74–2,42)	1,83 (1,32–1,95)*
СМП ₂₅₄ , отн. ед.	0,239 (0,223–0,246)	0,245 (0,223–0,265)	0,265 (0,226–0,338)	0,291 (0,267–0,309)*	0,266 (0,247–0,292)*	0,237 (0,231–0,251)
СМП ₂₈₀ , отн. ед.	0,322 (0,292–0,345)	0,273 (0,241–0,352)	0,266 (0,234–0,372)	0,307 (0,281–0,342)	0,331 (0,280–0,343)	0,289 (0,263–0,303)*
Коэффициент СМП ₂₅₄ /МДА	0,99 (0,93–1,11)	0,63 (0,52–0,81)*	0,61 (0,52–0,75)*	0,77 (0,67–0,83)*	0,82 (0,59–0,99)*	0,73 (0,66–0,87)*
Коэффициент СМП ₂₈₀ /МДА	1,02 (0,87–1,14)	0,64 (0,50–0,67)*	0,45 (0,41–0,54)*	0,62 (0,49–0,64)*	0,59 (0,50–0,88)*	0,64 (0,58–0,72)*
NOx, мкмоль/л	18,61 (17,70–23,62)	12,49 (6,48–17,14)*	6,85 (4,14–10,78)*	5,98 (2,34–15,31)*	10,08 (4,38–16,71)*	6,14 (3,79–8,72)*
АПФ, мкмоль/л	45,00 (36,45–55,15)	33,72 (30,86–56,06)	27,00 (18,49–31,84)*	35,64 (21,27–39,18)*	41,87 (29,93–46,29)	44,11 (35,25–48,75)
Коэффициент NOx/АПФ	1,02 (0,85–1,25)	0,45 (0,28–1,36)	0,44 (0,35–0,63)*	0,46 (0,15–0,79)*	0,47 (0,38–0,84)*	0,25 (0,23–0,35)*
<i>ИФ ≥ 60 усл. ед. (прогноз сомнительный и неблагоприятный)</i>						
МДА, мкмоль/л	2,27 (2,11–2,47)	4,05 (3,29–5,05)*	4,33 (3,82–4,79)*	6,38 (4,21–8,12)*	4,92 (3,86–5,48)*	4,11 (3,23–4,77)*
ОАА, ммоль/л	1,61 (1,56–1,68)	1,21 (0,91–1,60)*	1,32 (1,12–1,59)*	1,42 (1,17–1,54)*	1,20 (1,11–1,34)*	1,34 (1,24–1,41)*
Коэффициент МДА/ОАА	0,96 (0,91–1,11)	2,38 (2,11–3,87)*	2,44 (1,73–3,19)*	3,09 (2,09–4,42)*	3,13 (2,44–4,27)*	2,18 (1,61–2,55)*
СМП ₂₅₄ , отн. ед.	0,239 (0,223–0,246)	0,266 (0,241–0,323)*	0,266 (0,247–0,332)*	0,248 (0,221–0,285)	0,247 (0,217–0,295)	0,276 (0,249–0,335)*
СМП ₂₈₀ , отн. ед.	0,322 (0,292–0,345)	0,345 (0,277–0,388)	0,308 (0,239–0,327)	0,237 (0,226–0,289)*	0,246 (0,235–0,298)	0,275 (0,260–0,307)
Коэффициент СМП ₂₅₄ /МДА	0,99 (0,93–1,11)	0,72 (0,61–0,77)*	0,65 (0,51–0,79)*	0,38 (0,32–0,55)*	0,51 (0,40–0,58)*	0,74 (0,60–0,92)*
Коэффициент СМП ₂₈₀ /МДА	1,02 (0,87–1,14)	0,58 (0,54–0,63)*	0,46 (0,37–0,58)*	0,28 (0,22–0,41)*	0,39 (0,31–0,49)*	0,49 (0,44–0,72)*
NOx, мкмоль/л	18,61 (17,70–23,62)	10,75 (7,10–19,04)*	6,61 (5,48–9,48)*	5,65 (4,16–11,65)*	5,77 (4,71–7,91)*	6,37 (5,97–13,18)*
АПФ, мкмоль/л	45,00 (36,45–55,15)	37,33 (31,85–40,94)*	36,39 (25,69–43,32)*	43,45 (40,43–46,37)	44,07 (40,95–50,07)	44,10 (42,09–49,28)
Коэффициент NOx/АПФ	1,02 (0,85–1,25)	0,63 (0,36–0,82)*	0,43 (0,32–0,51)*	0,35 (0,20–0,56)*	0,32 (0,19–0,36)*	0,41 (0,25–0,61)*

Примечание. * – $p < 0,05$ по отношению к норме; жирным шрифтом обозначены достоверные различия показателей между двумя группами больных при $p < 0,05$.

Ожоговая травма сопровождается образованием активных форм кислорода (АФК) вследствие гипоксии-реперфузии (дегидрогеназа заменяется ксантиноксидазой в эндотелиальных клетках сосудов) и активации иммунной системы (реакция НАДФН-оксидазы в фагоцитах). Чрезмерное увеличение продукции АФК может привести к окислительному стрессу, определяемому как нарушение баланса в системе прооксиданты-антиоксиданты [3]. Существует тесная взаимосвязь интенсивности перекисного окисления липидов и послеожоговых осложнений, в связи с чем АФК можно рассматривать как причинный фактор в механизме местных и системных осложнений при ожогах [4].

При всех патологических состояниях важная роль отводится развитию эндогенной интоксикации. С биохимических позиций эндогенную интоксикацию следует рассматривать как изменение регуляции обмена веществ или метаболический ответ организма на любой агрессивный фактор. Активация процессов свободнорадикального окисления приводит к накоплению токсических веществ, которые относят к эндотоксинам. Продукты распада липидов (альдегиды, диальдегиды, эпоксиды) действуют повреждающе на различные структуры клетки, в частности белки, нуклеиновые кислоты. Результаты исследований последних лет позволили сформировать понятие о биохимическом субстрате эндогенной интоксикации. В качестве такого субстрата выступа-

ет среднемолекулярный пул веществ, в который входят продукты конечного обмена в высоких концентрациях, промежуточного и измененного метаболизма. Их содержание в крови коррелирует с тяжестью состояния, степенью выраженности эндогенной интоксикации и летальностью. Перекисное повреждение белковых веществ приводит к их деградации и образованию токсических фрагментов, в том числе молекул средней массы [5].

Ожоги вызывают выраженную воспалительную реакцию в месте повреждения, что приводит к образованию отека и нарушению кровообращения. Эта реакция запускает активацию синтеза оксида азота (NO), который играет важную роль в сложных гемодинамических и гемостатических изменениях, происходящих в результате ожоговой травмы. Взаимодействие NO с такими АФК, как супероксидный анион-радикал, приводит к образованию пероксинитрита, дающего выраженный эндотоксический эффект. Реакция NO с кислородом сопровождается образованием стабильных конечных продуктов – нитрита и нитрата, которые являются косвенными маркерами концентрации NO в организме [6].

При ожогах развиваются различные виды сосудистых реакций. Сужение мелких артерий, артериол и резкое уменьшение скорости кровотока приводят к возникновению ишемии, вследствие чего в клетках ослабляется тканевое дыхание, усиливается анаэробный гликолиз и развивается ацидоз, способствуя появлению медиатор-

Достоверные корреляции между показателями эндогенной интоксикации, окислительного стресса и эндогенной сосудистой регуляции у больных с ожоговой травмой

Сутки	Показатель	r	p
<i>ИФ < 60 усл. ед. (прогноз благоприятный и относительно благоприятный)</i>			
1–3-и	СМП ₂₅₄ и МДА	0,929	0,003
	СМП ₂₈₀ и МДА	0,786	0,036
	СМП ₂₅₄ и коэффициент МДА/ОАА	0,821	0,023
7-е	СМП ₂₅₄ и NOx	-0,636	0,035
	СМП ₂₅₄ и ОАА	0,655	0,029
14-е	СМП ₂₈₀ и коэффициент NOx/АПФ	-0,638	0,035
	СМП ₂₈₀ и МДА	0,657	0,020
28-е	Коэффициент СМП ₂₈₀ /МДА и ОАА	0,594	0,042
	СМП ₂₅₄ и АПФ	0,811	0,027
<i>ИФ ≥ 60 усл. ед. (прогноз сомнительный и неблагоприятный)</i>			
1–3-и	СМП ₂₈₀ и ОАА	0,693	0,026
7-е	Коэффициент СМП ₂₅₄ /МДА и ОАА	0,609	0,047
14-е	СМП ₂₅₄ и АПФ	0,857	0,007
	СМП ₂₈₀ и АПФ	0,833	0,010
21-е	СМП ₂₈₀ и ОАА	0,738	0,037
	СМП ₂₅₄ и АПФ	0,857	0,007
28-е	СМП ₂₈₀ и АПФ	0,833	0,010
	Коэффициент СМП ₂₅₄ /МДА и ОАА	0,857	0,007
	Коэффициент СМП ₂₈₀ /МДА и ОАА	0,738	0,037
	Коэффициент СМП ₂₅₄ /МДА и NOx	0,810	0,015
	МДА и NOx	-0,762	0,028
28-е	МДА и коэффициент NOx/АПФ	-0,762	0,028
	Коэффициент МДА/ОАА и NOx	-0,762	0,028
	СМП ₂₅₄ и ОАА	0,786	0,036
	Коэффициент МДА/ОАА и коэффициент NOx/АПФ	0,786	0,036

маркером тяжести травмы [13–16]. В нашем исследовании в 1-й группе больных (табл. 1) наблюдали достоверное повышение в 1,6 раза концентрации МДА относительно нормы на 1–3, 7, 14-е сутки и в 1,4 раза на 21-е и 28-е сутки. Во 2-й группе больных концентрация МДА была достоверно выше нормы в 1,8, 1,9, 2,8, 2,2, 1,8 раза на 1–3-и, 7, 14, 21, 28-е сутки соответственно.

Ожоговая травма приводит к истощению АОС организма [3]. В нашем исследовании ОАА была снижена в 1,2 раза по сравнению с нормой на 1–3-и, 7-е сутки в 1-й группе больных и примерно во столько же раз в течение всего периода наблюдений во 2-й группе (см. табл. 1). Коэффициент МДА/ОАА был повышен в двух группах больных (см. табл. 1): в 1-й группе – в 2, 2,4, 1,9, 1,9 раза относительно нормы на 1–3-и, 7, 14, 28-е сутки соответственно, во 2-й группе – в 2,5, 2,5, 3,2, 3,3, 2,3 раза на 1–3-и, 7, 14, 21, 28-е сутки соответственно. Результаты указывают на более выраженное нарушение баланса в системе прооксиданты–антиоксиданты в группе больных с ИФ ≥ 60 усл. ед., а также на достоверные отрицательные корреляции ОАА с глубиной ожогов, ИФ и достоверные положительные корреляции концентрации МДА, коэффициента МДА/ОАА с глубиной ожогов, ИФ на 21-е сутки (табл. 3), что показывает связь окислительного стресса с тяжестью травмы: чем выше ИФ, тем больше выражен окислительный стресс.

Известно, что избыточное выделение АФК и продуктов ПОЛ при обширных ожогах приводит к разнообразным патологическим явлениям и нарушает функцию жизненно важных органов [12]. Эндогенная интоксикация обусловлена существен-

ров воспаления, и в конечном итоге – выраженность окислительного стресса и эндогенной интоксикации [7].

Целью данного исследования явилось изучение взаимосвязи нарушений в системе прооксиданты–антиоксиданты, выраженности эндогенной интоксикации и нарушений эндогенной сосудистой регуляции для оценки тяжести и прогноза развития осложнений у больных с ожоговой травмой.

Материал и методы. Пролечено 48 обожженных (33 мужчины, 15 женщин). Больные разделены на 2 группы по степени тяжести травмы на основании индекса Франка (ИФ): 1-я группа (25 больных) – ИФ до 60 ед. (в среднем 37,0 ± 2,8 ед.) и 2-я группа (23 больных) – ИФ 60 ед. и более (в среднем 88,1 ± 5,81 ед.). Средний возраст больных 1-й группы составил 50 ± 3,74 лет, 2-й группы – 44 ± 3,65 лет, разница недостоверна ($p > 0,05$). Общая площадь ожога у пострадавших 1-й группы составила 21,4 ± 2,22% поверхности тела (ПТ), во 2-й группе – 42,8 ± 3,83% ПТ ($p < 0,001$). Площадь глубоких ожогов в 1-й группе была в среднем 6,6 ± 0,86% ПТ, во 2-й группе – 20,9 ± 2,53% ПТ. Обследовали 26 больных: 14 из 1-й группы и 12 из 2-й группы. Исследование проводили на 1–3-и, 7, 14, 21 и 28-е сутки с момента ожоговой травмы. В качестве контрольной группы (норма) обследовали 25 практически здоровых людей, средний возраст которых составил 32,7 ± 8,6 года, соотношение мужчины/женщины 17/8.

Для оценки выраженности окислительного стресса использовали определение продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) в крови. Содержание продуктов ПОЛ изучали по уровню малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, который определяли по методу В.Б. Гаврилова [8]. Состояние АОС оценивали по показателю общей антиоксидантной активности сыворотки крови (ОАА), которую измеряли фотометрическим методом на биохимическом анализаторе Olympus AU2700 (Beckman Coulter, США) с использованием реактивов фирмы Randox (Великобритания). О наличии дисбаланса в системе ПОЛ/АОС судили по коэффициенту окислительного стресса МДА/ОАА, который рассчитывали по формуле $\frac{МДА_п}{МДА_к} \cdot \frac{ОАА_п}{ОАА_к}$, где МДА_п, ОАА_п – значения показателей МДА, ОАА у обследованных пациентов; МДА_к, ОАА_к – средние значения показателей МДА, ОАА в контрольной группе.

Эндогенную интоксикацию оценивали по уровню среднемолекулярных пептидов (СМП₂₅₄ и СМП₂₈₀) в сыворотке крови, которые определяли по методу Габриэлян [9]. О тяжести эндогенной интоксикации судили по коэффициентам $\frac{СМП_{254}}{МДА}$ и $\frac{СМП_{280}}{МДА}$, отражающим соотношение уровня СМП и концентрации конечных продуктов ПОЛ, рассчитанных по формуле $\frac{СМП_п}{СМП_к} \cdot \frac{МДА_к}{МДА_п}$, где СМП_п, МДА_п – значения показателей СМП₂₅₄, СМП₂₈₀ и МДА у обследованных пациентов; СМП_к, МДА_к – средние значения показателей СМП₂₅₄, СМП₂₈₀ и МДА в контрольной группе.

Нарушения эндогенной сосудистой регуляции оценивали по содержанию в сыворотке крови стабильных метаболитов оксида азота (NOx) и активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Определение NOx проводили по методу, согласно которому каждой в присутствии цинка восстанавливает нитрат до нитрита [10]. Активность АПФ оценивали фотометрическим методом на биохимическом анализаторе Olympus AU2700 (Beckman Coulter, США) с применением реактивов фирмы Audit Diagnostics (Ирландия). Рассчитывали коэффициент NOx/АПФ, отражающий дисбаланс между эндотелийзависимой вазодилатацией и вазоконстрикцией по формуле: $\frac{NOx_п}{NOx_к} \cdot \frac{АПФ_п}{АПФ_к}$, где NOx_п, АПФ_п – значения показателей NO_x и АПФ у обследованных пациентов; NOx_к, АПФ_к – средние значения показателей NO_x и АПФ в контрольной группе.

Статистический анализ проводили при помощи программ Statistica 10.0 и MS Excel. Сравнение исследуемых групп с контрольной выполняли с использованием U-критерия Манна–Уитни. Группы сопоставляли между собой с применением рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису, а также U-критерия Манна–Уитни (для парных сравнений) с поправкой Бонферрони при оценке значения p. Для исследования взаимосвязи признаков использовали метод корреляционного анализ Спирмена. Данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили).

Результаты исследования и их обсуждение. В патогенезе развивающихся местных нарушений при ожоговой травме участвуют многочисленные биологически активные вещества: АФК, продукты ПОЛ, продукты распада и полураспада белков, жиров и углеводов, медиаторы воспаления, протеолитические ферменты, факторы калликреин-кининовой системы, свертывающей системы крови и т. д. В результате их сочетанного действия возникают нарушения микроциркуляции, в тканях развивается ацидоз [7, 11, 12].

Обширные ожоги кожи вызывают в организме пострадавших появление АФК (супероксидный анион-радикал, синглетный кислород, гипохлорит-анион, нитрит-анион, гипогалоиды, перекиси и др.), обладающих выраженным деструктивным действием по отношению к тканям организма. Пролучиваемые нейтрофилами АФК повреждают клетки и разрушают высокомолекулярные соединения: гиалуроновую кислоту, протеогликаны, коллаген, иммуноглобулины и др. АФК также вызывают активизацию процессов ПОЛ. При этом уровень МДА может служить

Таблица 3

Достоверные корреляции между возрастом, глубиной ожогов (в %), ИФ, показателями окислительного стресса и эндогенной интоксикации в общей группе больных с ожоговой травмой

Сутки	Показатель	r	p
1–3-и (n = 17)	Коэффициент СМП ₂₅₄ /МДА и возраст	-0,557	0,020
7-е (n = 22)	СМП ₂₅₄ и глубина ожогов	0,513	0,017
	СМП ₂₈₀ и возраст	0,429	0,046
14-е (n = 20)	МДА и ИФ	0,500	0,029
	Коэффициент СМП ₂₈₀ /МДА и ИФ	-0,458	0,049
21-е (n = 19)	МДА и глубина ожогов	0,604	0,006
	МДА и ИФ	0,558	0,013
	ОАА и глубина ожогов	-0,504	0,028
	ОАА и ИФ	-0,600	0,007
	Коэффициент МДА/ОАА и глубина ожогов	0,578	0,010
	Коэффициент МДА/ОАА и ИФ	0,579	0,009
	Коэффициент СМП ₂₅₄ /МДА и глубина ожогов	-0,593	0,007
28-е (n = 14)	Коэффициент СМП ₂₅₄ /МДА и ИФ	-0,529	0,020
	Коэффициент СМП ₂₈₀ /МДА и глубина ожогов	-0,614	0,005
	Коэффициент СМП ₂₈₀ /МДА и ИФ	-0,537	0,018
	СМП ₂₅₄ и глубина ожогов	0,802	0,0006
	СМП ₂₈₀ и глубина ожогов	0,631	0,015

ным увеличением содержания в крови СМП, обладающих вазо-, кардио-, нейро- и иммунодепрессивными свойствами. В крови у обожженных выявляются и другие токсические продукты: гликопротеин, способный разрушать митохондриальную мембрану и подавлять АТФазу, а также липидно-белковый комплекс [5, 7]. В нашем исследовании значительных изменений уровней СМП₂₅₄, СМП₂₈₀ у обожженных не наблюдалось, коэффициенты СМП₂₅₄/МДА, СМП₂₈₀/МДА, отражающие дисбаланс между эндогенной интоксикацией и продуктами ПОЛ, были понижены на протяжении всего периода наблюдений (см. табл. 1), вероятно, вследствие адекватно проведенной дезинтоксикационной терапии. При этом следует отметить, что у больных во 2-й группе коэффициент СМП₂₈₀/МДА имел тенденцию к более выраженному снижению по сравнению с 1-й. Снижение коэффициента СМП/МДА указывает на преобладание процессов ПОЛ. Выявлены достоверные положительные корреляции между уровнем СМП и концентрацией МДА, ОАА, коэффициентом МДА/ОАА, глубиной ожогов (см. табл. 2, 3), а также между коэффициентом СМП/МДА и ОАА, уровнем NOx (см. табл. 2). Достоверные отрицательные корреляции между коэффициентом СМП/МДА и глубиной ожогов, ИФ (см. табл. 3) указывают на связь интоксикации с окислительным стрессом и тяжестью ожоговой травмы.

Указанные выше нарушения (генерация АФК, интенсификация ПОЛ, угнетение АОС, увеличение содержания СМП) тесно связаны между собой и развиваются постепенно. Генерация АФК начинается уже в первые часы после травмы. Количество генерируемых АФК и степень выраженности процессов ПОЛ зависят от тяжести травмы. Снижение активности АОС (в частности, угнетение активности эндогенной супероксиддисмутазы) также развивается относительно рано [3, 15]. В нашем исследовании увеличение концентрации МДА, коэффициента МДА/ОАА и снижение ОАА в двух группах больных отмечалось уже в первые сутки (см. табл. 1).

Таким образом, из приведенных данных следует, что ожоговая травма приводит к генерации большого количества АФК и продуктов ПОЛ, которые в свою очередь вызывают разнообразные патологические нарушения, приводящие к развитию полиорганной недостаточности. Достоверных различий в показате-

лях окислительного стресса между двумя группами больных не выявлено, хотя во 2-й группе по сравнению с 1-й отмечались более высокие значения МДА, коэффициента МДА/ОАА и более низкие значения ОАА (см. табл. 1), из чего следует, что у данных больных имелась тенденция к более выраженным нарушениям в системе прооксиданты–антиоксиданты.

Аналогичные результаты были получены J. Jutkiewicz-Syrniewska и соавт. [3], которые изучали окислительный стресс у 84 детей с ожоговой травмой. Больные были разделены на 2 группы по степени тяжести травм: 55 с ожогами легкой (I–II) степени и 29 с ожогами средней и тяжелой (II–III) степени. Исследование образцов крови проводили на 1, 2, 3, 7 и 21-е сутки после травмы. Авторы отмечали статистически значимое уменьшение ОАА в двух группах обожженных, а также увеличение концентрации МДА в 1-е сутки и его высокий уровень на протяжении всего периода наблюдения. Статистически значимых различий между двумя группами не выявлено. При этом J. Jutkiewicz-Syrniewska и соавт. [3] предположили, что увеличение концентрации МДА, вероятно, связано со спецификой повреждения, а не с его тяжестью. На данный факт указывали и другие исследователи. Так, R. Kumar и соавт. [17] не обнаружили корреляционной связи между концентрацией МДА и площадью ожогов. В исследовании P. Thomson и соавт. [18] уровни продуктов ПОЛ были сопоставимы у пациентов с ожогами тяжелой и легкой степени. Однако T. Matsuda и соавт. [19] обнаружили, что изменения концентрации антиоксидантов и степени окислительного повреждения проявляются только с более глубокими ожоговыми поражениями кожи. В нашей работе у обожженных наблюдались достоверные корреляции между концентрацией МДА, ОАА и глубиной ожогов, ИФ, что указывает на взаимосвязь окислительного стресса и тяжести травмы. Отсутствие достоверных различий между группами может быть связано с их немногочисленностью, что требует дополнительных исследований.

Генерация АФК и ПОЛ увеличивается при условии отсрочки начала лечения и в случае неадекватной терапии ожоговой травмы. Это связано с тем, что микроциркуляторное русло в области ожога длительное время не перфузируется. В какой-то степени проведение инфузионной терапии позволяет снизить выраженность этих процессов [7]. Токсическое действие АФК может быть также снижено применением препаратов, обладающих антиоксидантной активностью [13, 16].

Известно, что ожоговая травма способствует развитию различных сосудистых нарушений. NO и АПФ являются эндогенными факторами, участвующими в регуляции сосудистого тонуса. Кроме того, NO как одна из реактивных форм кислорода, играет важную роль в механизме инициации окислительного стресса. В нашем исследовании в двух группах больных с ожоговой травмой обнаружено достоверное снижение уровня NOx по сравнению с нормой на протяжении всего периода наблюдений (см. табл. 1). Возможно одна из причин данного снижения – взаимодействие NO с супероксидным анион-радикалом, приводящее к образованию пероксинитрита, который участвует в реализации окислительного стресса. Активность АПФ была достоверно ниже нормы на 7, 14-е сутки в 1-й группе обожженных больных и на 1–3-и, 7-е сутки во 2-й. Коэффициент NOx/АПФ был достоверно ниже нормы на 7, 14, 21, 28-е сутки в 1-й группе и на 1–3-и, 7, 14, 21, 28-е сутки во 2-й (см. табл. 1), что указывает на наличие у больных дисбаланса в эндогенной регуляции сосудистого тонуса с преобладанием вазоконстрикции.

В настоящее время окислительный стресс (в частности, ПОЛ) считается универсальным молекулярным механизмом повреждения клеток, усиливающимся при стрессе, гипоксии, воспалении и ишемии различных органов и тканей, который в конечном счете может привести к развитию полиорганной недостаточности [20]. В наших исследованиях выявлено нарушение сопряженного взаимодействия эндогенных факторов сосудистой регуляции (NO и АПФ), что может быть причиной нарушения микроциркуляции у больных с ожоговой травмой и способствовать активации свободнорадикальных процессов. Кроме того, эндогенная интоксикация развивается при нарушении баланса между выработкой и элиминацией токсических продуктов. Следовательно, нарушение микроциркуляции может также способствовать развитию эндотоксикоза у обожженных.

В нашем исследовании связь между окислительным стрессом, эндогенной интоксикацией и эндогенными факторами сосудистой регуляции у ожоговых больных отражают достоверные корреляции, приведенные в табл. 2. Кроме того, обнаружены достоверные корреляции между исследованными биохимиче-

скими показателями, построенные по медианам с 1–3-х по 28-е сутки: в 1-й группе обожженных между уровнем СМП₂₈₀ и ОАА ($r = 0,900, p = 0,037$), уровнем СМП₂₈₀ и коэффициентом МДА/ОАА ($r = -0,900, p = 0,037$), коэффициентом СМП₂₅₄/МДА и ОАА ($r = 0,900, p = 0,037$), коэффициентом МДА/ОАА и активностью АПФ ($r = -0,900, p = 0,037$); во 2-й группе – между уровнем СМП₂₅₄ и коэффициентом МДА/ОАА ($r = -0,900, p = 0,037$), уровнем СМП₂₈₀ и концентрацией МДА ($r = -0,900, p = 0,037$), уровнем СМП₂₈₀ и коэффициентом NOx/АПФ ($r = 0,900, p = 0,037$), коэффициентом СМП₂₈₀/МДА и уровнем NOx ($r = 0,900, p = 0,037$), концентрацией МДА и уровнем NOx ($r = -0,900, p = 0,037$). Представленные корреляции также указывают на взаимосвязь ПОЛ, АОС, эндогенной интоксикации и факторов сосудистой регуляции. Следовательно, патогенез ожоговой травмы включает нарушения различных систем организма, в том числе сложные обменные, сосудистые изменения, явления токсикоза, которые и обуславливают своеобразие течения воспалительного процесса, что необходимо учитывать при проведении комплекса лечебных мероприятий больным с данной патологией. Проведение неадекватной терапии может привести к развитию полиорганной недостаточности, являющейся одной из основных причин смерти у пациентов с ожоговой травмой.

ВЫВОДЫ

1. Ожоговая травма приводит к усилению процессов перекисного окисления липидов и истощению антиоксидантной защиты организма. Достоверных различий в показателях системы прооксиданты–антиоксиданты между двумя группами больных не выявлено, однако во 2-й группе отмечалась тенденция к более выраженному окислительному стрессу. Отсутствие достоверных различий может быть связано с немногочисленностью групп, что требует дополнительных исследований.

2. Показатели МДА, ОАА, коэффициент МДА/ОАА могут служить одними из прогностических маркеров тяжести состояния больных с ожоговой травмой и адекватности проводимой терапии. С целью снижения токсического действия активных форм кислорода можно рекомендовать применение препаратов-антиоксидантов.

3. Полученные достоверные корреляции между показателями окислительного стресса, эндогенной интоксикацией и эндогенными факторами сосудистой регуляции свидетельствуют об их тесной взаимосвязи, что необходимо также учитывать при проведении комплексной терапии у больных с ожоговой травмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев А.А., Лавров В.А. Актуальные вопросы организации и состояния медицинской помощи пострадавшим от ожогов в Российской Федерации. В кн.: Сборник научных трудов II Съезда комбустиологов России. 2–5 июня 2008 г. Москва. М.; 2008: 3–5.
2. Федоров В.Д., Алексеев А.А., Лавров В.А., Тюрников Ю.И. Ожоги как проблема медицины катастроф. Скорая медицинская помощь. 2006; 3: 36–7.
3. Jutkiewicz-Sypniewska J., Zembroń-Łacny A., Puchala J., Szyszka K., Gajewski P. Oxidative stress in burnt children. *Adv. Med. Sci.* 2006; 51: 316–20.
4. Sáez J.C., Ward P.H., Günther B., Vivaldi E. Superoxide radical involvement in the pathogenesis of burn shock. *Circ. Shock.* 1984; 12: 229–39.
5. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме. *Эфферентная терапия.* 2000; 6 (4): 3–14.
6. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М.: Медпрактика-М; 2004.
7. Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г. Ожоги: Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2000.
8. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. Вопросы медицинской химии. 1987; 1: 118–22.
9. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П., Мекикян А.М., Щербанева О.И. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях. Клиническая медицина. 1981; 59 (10): 38–42.

10. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NOx) в сыворотке крови. Биомедицинская химия. 2004; 1: 79–85.
11. Singh V., Devgan L., Bhat S., Milner S.M. The Pathogenesis of Burn Wound Conversion. *Ann. Plast. Surg.* 2007; 59 (1): 109–15.
12. Evers L.H., Bhavsar D., Mailänder P. The biology of burn injury. *Exp. Dermatol.* 2010; 19: 777–83.
13. Sahib A.S., Al-Jawad F.H., Al-Kaisy A.A. Burns, endothelial dysfunction, and oxidative stress: the role of antioxidants. *Ann. Burns Fire Disasters.* 2009; 22 (1): 6–11.
14. Serap Y., Akar K., Songül D., Esra L., Enver A. The investigation of serum paraoxonase enzyme activities and malondialdehyde levels in burn cases and healthy controls. *Acta Physiol.* 2011; 203 (Suppl. 686): PC 264.
15. Atik B., Tan Ö., Dülger H., Köseoğlu B., Bekerecioğlu M. The time course of serum malondialdehyde levels in burned humans. *Eur. J. Gen. Med.* 2004; 1 (1): 26–7.
16. Hoşnüter M., Gürel A., Babuçcu O., Armutcu F., Kargı E., İşikdemir A. The effect of CAPE on lipid peroxidation and nitric oxide levels in the plasma of rats following thermal injury. *Burns.* 2004; 30 (2): 121–5.
17. Kumar R., Seth R.K., Sekhon M.S., Bhargava J.S. Serum lipid peroxide and other enzyme levels of patients suffering from thermal injury. *Burns.* 1995; 21 (2): 96–7.
18. Thomson P.D., Till G.O., Woolliscroft J.O., Smith D.J., Prasad J.K. Superoxide dismutase prevents lipid peroxidation in burned patients. *Burns.* 1990; 16 (6): 406–8.
19. Matsuda T., Tanaka H., Yuasa H., Forrest R., Matsuda H., Hanumadass M., Reyes H. The effects of high dose vitamin C therapy on postburn lipid peroxidation. *J. Burn Care Rehabil.* 1993; 14 (6): 624–9.
20. Сачков Н.В., Федоровский Н.М. Этиология и патогенез полиорганной дисфункции. Новости анестезиологии и реаниматологии. 2007; 2: 20–33.

REFERENCES

1. Alekseev A.A., Lavrov V.A. Topical issues of the organization and the state of medical assistance to burn victims in the Russian Federation. In: *Proceedings of the II Congress of Russian combuстиologists. June 2–5, 2008 Moscow.* Moscow; 2008; 3–5. (in Russian)
2. Fedorov V.D., Alekseev A.A., Lavrov V.A., Tyurnikov Yu.I. Burns as a problem of disaster medicine. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'.* 2006; 3: 36–7. (in Russian)
3. Jutkiewicz-Sypniewska J., Zembroń-Łacny A., Puchala J., Szyszka K., Gajewski P. Oxidative stress in burnt children. *Adv. Med. Sci.* 2006; 51: 316–20.
4. Sáez J.C., Ward P.H., Günther B., Vivaldi E. Superoxide radical involvement in the pathogenesis of burn shock. *Circ. Shock.* 1984; 12: 229–39.
5. Malakhova M.Ya. Endogenous intoxication as a reflection of compensatory adjustment of metabolic processes in the body. *Efferentnaya terapiya.* 2000; 6 (4): 3–14. (in Russian)
6. Golikov P.P. *Nitric Oxide in the Clinic of Urgent Diseases.* Moscow: Medpraktika-M; 2004. (in Russian)
7. Paramonov B.A., Porembskiy Ya.O., Yablonskiy V.G. *Burns: A Guide for Physicians.* St. Petersburg: SpetsLit; 2000. (in Russian)
8. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Mazhul' L.M. Analysis of methods for determination of lipid peroxidation products in blood serum using test with thiobarbituric acid. *Voprosy meditsinskoy khimii.* 1987; 1: 118–22. (in Russian)
9. Gabrielyan N.I., Dmitriev A.A., Kulakov G.P., Mekikyan A.M., Shcherbaneva O.I. Diagnostic value of middle weight molecules determination in blood plasma in nephrology diseases. *Klinicheskaya meditsina.* 1981; 59 (10): 38–42. (in Russian)
10. Golikov P.P., Nikolaeva N.Yu. Method for determination of nitrite/nitrate (NOx) in blood serum. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2004; 1: 79–85. (in Russian)
11. Singh V., Devgan L., Bhat S., Milner S.M. The Pathogenesis of Burn Wound Conversion. *Ann. Plast. Surg.* 2007; 59 (1): 109–15.
12. Evers L.H., Bhavsar D., Mailänder P. The biology of burn injury. *Exp. Dermatol.* 2010; 19: 777–83.
13. Sahib A.S., Al-Jawad F.H., Al-Kaisy A.A. Burns, endothelial dysfunction, and oxidative stress: the role of antioxidants. *Ann. Burns Fire Disasters.* 2009; 22 (1): 6–11.
14. Serap Y., Akar K., Songül D., Esra L., Enver A. The investigation of serum paraoxonase enzyme activities and malondialdehyde levels in burn cases and healthy controls. *Acta Physiol.* 2011; 203 (Suppl. 686): PC 264.
15. Atik B., Tan Ö., Dülger H., Köseoğlu B., Bekerecioğlu M. The time course of serum malondialdehyde levels in burned humans. *Eur. J. Gen. Med.* 2004; 1 (1): 26–7.
16. Hoşnüter M., Gürel A., Babuçcu O., Armutcu F., Kargı E., İşikdemir A. The effect of CAPE on lipid peroxidation and nitric oxide levels in the plasma of rats following thermal injury. *Burns.* 2004; 30 (2): 121–5.
17. Kumar R., Seth R.K., Sekhon M.S., Bhargava J.S. Serum lipid peroxide and other enzyme levels of patients suffering from thermal injury. *Burns.* 1995; 21 (2): 96–7.
18. Thomson P.D., Till G.O., Woolliscroft J.O., Smith D.J., Prasad J.K. Superoxide dismutase prevents lipid peroxidation in burned patients. *Burns.* 1990; 16 (6): 406–8.
19. Matsuda T., Tanaka H., Yuasa H., Forrest R., Matsuda H., Hanumadass M., Reyes H. The effects of high dose vitamin C therapy on postburn lipid peroxidation. *J. Burn Care Rehabil.* 1993; 14 (6): 624–9.
20. Sachkov N.V., Fedorovskiy N.M. The etiology and pathogenesis of multiple organ dysfunction. *Novosti anesteziologii i reanimatologii.* 2007; 2: 20–33. (in Russian)

Received. Поступила 18.08.14