



ДИСФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ

© Т.В. Брус, Н.В. Хайцев, А.А. Кравцова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 26.09.2016

Принята к печати: 05.12.2016

Представлен обзор на основе современных публикаций о влиянии обширных и глубоких ожогов на функции печени, а также о некоторых новых способах ее коррекции препаратами янтарной кислоты. Печень — основной орган-мишень при обширных ожоговых повреждениях. Проявления цитолитического и холестатического синдромов наблюдаются уже в первые сутки заболевания. С целью коррекции этих состояний необходима четкая схема инфузионной интенсивной терапии. При ожоговой болезни затруднительно добиться восстановления объема циркулирующей крови лишь инфузиями плазмозамещающих растворов. Нужны препараты, стабилизирующие нарушения обмена веществ и понижающие концентрацию провоспалительных цитокинов. Комплексная интенсивная терапия при ожогах должна также включать коррекцию энергопроизводства клеток без усиления транспорта кислорода. Субстратные антигипоксиканты используются с целью снижения потребности тканей в кислороде, стабилизации мембран клеток, а также снижения перекисного окисления липидов. К субстратным антигипоксикантам относятся препараты янтарной кислоты, обладающие дезинтоксикационным, антигипоксическим, антиоксидантным и гепатопротективным действием. Препараты модифицируют клеточное дыхание, компенсируют метаболический ацидоз, снижая концентрацию лактата, пирувата и цитрата, нормализуют содержание гистамина и серотонина, улучшают микроциркуляцию, не оказывая влияния на системную гемодинамику. Все эти эффекты являются патогенетически обоснованными при лечении пострадавших от ожогов. Данные о результатах применения препаратов янтарной кислоты при лечении пострадавших от обширных глубоких, критических и сверхкритических ожогов в различные периоды ожоговой болезни, их влияние на выраженность полиорганной дисфункции у таких пациентов, наличие гепатопротекторного эффекта представлены в единичных публикациях, выводы которых неоднозначны.

Ключевые слова: дисфункция печени; ожоговая болезнь; ремаксол; реамберин.

LIVER DYSFUNCTION IN PATHOGENESIS OF BURN DISEASE AND ITS CORRECTION WITH SUCCINATE-CONTAINING DRUGS

© T.V. Brus, N.V. Khaitsev, A.A. Kravtsova

St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(4):132-141

Received: 26.09.2016

Accepted: 05.12.2016

Current information on the effects of extensive and deep burns upon the liver functions as well as some novel methods of its correction with succinic acid derivatives are reviewed. The liver is the main target organ for extensive burn injuries. Manifestations of cytolytic and cholestatic syndrome were observed already on the first days of the disease. To correct these conditions a comprehensive layout of the infusion of intensive therapy is needed. In burn disease it is impossible to restore the circulating blood volume only by infusion of plasma-substituting solutions. Thus, these cocktails must contain drugs, stabilizing metabolic disorders and reducing the concentration of proinflammatory cytokines. Complex intensive therapy in case of burns should also include correction of energy production within the cells without increasing oxygen transport. Substrate antihypoxic drugs are used in order to reduce the need of tissues for oxygen, stabilization of cell membranes and reduction of lipid peroxidation. Succinic acid is a substrate antihypoxic drug capable of detoxification, antihypoxic, antioxidant and hepatoprotective effects. Its derivatives modify cellular respiration, compensate for metabolic acidosis, re-

ducing lactate, pyruvate and citrate concentration, normalize histamine and serotonin concentration, improve microcirculation without affecting systemic hemodynamics. All of these effects are pathogenetically substantiated in the treatment of patients with burns. Data regarding the use of drugs on the basis of succinic acid in the treatment of patients with extensive deep burns, critical and supercritical burns during various periods of burn disease, their influence on the severity of multiple organ dysfunction in these patients, the presence of hepatoprotective effect are reported in a few of publications and their conclusions are so far ambiguous enough.

Keywords: liver dysfunction; burn disease; remaxol; reamberin.

Ожоги продолжают оставаться одним из наиболее социально значимых аспектов проблемы травматизма. Несмотря на прогресс комбустиологии и интенсивной терапии, результаты лечения такого контингента пострадавших остаются зачастую неудовлетворительными. Патогенетическое обоснование и разработка системы коррекции органной дисфункции у пострадавших от обширных глубоких ожоговых поражений являются актуальной задачей практической медицины.

Патофизиологические ответы, которые поступают непосредственно во время и сразу после ожога, влияют на долгосрочный результат у пациентов [26, 48]. Воспалительная реакция запускается сразу после ожога и продолжается в течение нескольких месяцев [26]. Она характеризуется гипердинамическим ответом с повышением температуры тела, потребления кислорода и глюкозы, производства углекислого газа, гликогенолиза, протеолиза и липолиза [27]. Этот процесс начинается на пятый день после травмы и продолжается до 24 месяцев, в результате чего происходит потеря мышечной массы, костной плотности и общее ожоговое истощение [27, 46, 48]. Гиперметаболический ответ связан с выраженным синтезом белков острой фазы в течение 8–12 недель после травмы [31, 38].

Глубокие ожоги приводят к значительным нарушениям функций печени, при этом уже в первые сутки регистрируются лабораторные признаки гепатоприивного синдрома [44].

Печень играет центральную роль как отдаленный орган-мишень вследствие «системного» воспалительного компонента ожоговой болезни. Пациенты, имеющие патологию печени до получения ожоговой травмы, в 2 раза чаще погибают по сравнению с пациентами, у которых не было патологии печени до травмы [47].

Тепловая травма приводит к повреждению печени несколькими путями: гипоперфузия, выделение провоспалительных цитокинов, отек, жировая дистрофия. В базе Американской ожоговой ассоциации повреждения печени находятся в списке топ-10 самых распространенных осложнений среди взрослых пациентов ожогового отделения [49]. Смертность от печеночной дисфункции составляет 3,5 % [24].

В недавней статье было показано увеличение печени и нарушение синтеза белка у детей с ожоговой болезнью, что коррелировало с размером ожога. АЛТ и АСТ в сыворотке пациентов были увеличены в два–четыре раза сразу после ожога и вернулись к норме к четвертой–шестой неделе [19, 38].

Ожог влияет на структуру и функцию почти каждого органа. Поэтому органная недостаточность (будь то один орган или несколько) является существенным фактором для выживаемости пациентов с обширными и глубокими ожогами [38]. Гиперметаболические процессы, воспалительная реакция, связанная с катаболизмом белков, деградацией аминокислот, резистентностью к инсулину, гипергликемией, а также липолизом, вносят существенный вклад в развитие органной недостаточности, в первую очередь печени [12, 34, 38].

В последних исследованиях по изучению влияния различных органов на формирование полиорганной недостаточности при ожоговой болезни было показано, что уровень общего билирубина выше 4 мг/дл является прогностически неблагоприятным для выживаемости пациентов с ожогами [18, 34, 41]. Метаболические, иммунные и воспалительные процессы в печени, синтез белков острой фазы имеют большое значение для восстановления организма после травмы [29, 31, 34]. Изменения в синтезе аминокислот в печени приводят к нарушениям транспортных процессов, что, в свою очередь, ведет к изменениям обмена веществ [29, 31, 34]. Результаты исследований свидетельствуют, что это непосредственно связано с органной недостаточностью [41]. Экспериментальные исследования показали, что ожог вызывает значительные изменения в эндоплазматической сети и митохондриях с истощением кальциевых запасов, приводящие к апоптозу гепатоцитов и внутриклеточному воспалению [33, 36].

Частота органных нарушений (одного или нескольких органов) при ожоговой болезни составляет 20 %. Нарушения функций печени и почек влекут за собой наиболее неблагоприятный исход. Сочетания нарушений трех и более органов всегда фатальны и не имеют терапевтического эффекта. Предполагается разработка маркеров для прогно-

зирования рисков у ожоговых пациентов для улучшения результатов лечения [41]. Таким образом, раннее выявление органной недостаточности и вмешательство необходимы для выздоровления пациентов после ожога.

Метаболизм печени как дезинтоксикационный орган имеет большое значение для выживания пациентов с критическими ожогами. Существуют доказательства того, что печень подвергается гипертрофии после обширной ожоговой травмы, однако сроки и продолжительность этого процесса неизвестны. Таким образом, своевременное лечение может обеспечить предотвращение или снижение осложнений, сопровождающих увеличение печени [19, 30].

Есть доказательства, что термическая травма индуцирует запрограммированную гибель гепатоцитов. Апоптоз характеризуется фрагментацией ДНК, разрушением мембраны и фагоцитозом разрушенных клеток без воспаления в отличие от некроза, который включает в себя набухание клетки, фрагментацию ДНК, случайную дегрануляцию лизосом, разрушение мембраны и экструзию клеточного содержимого в интерстиций. Это вызывает воспаление с миграцией воспалительных клеток и высвобождением цитокинов и свободных радикалов, что приводит к дальнейшему разрушению тканей. Так, некроз связан с гистологическими признаками воспаления, тогда как апоптоз — нет, и эти два процесса могут быть дифференцированы по морфологическим критериям. С помощью метода TUNEL для выявления апоптоза в эксперименте не было найдено никаких доказательств некроза в печени у обожженных крыс [30]. Таким образом, вероятно, тепловое повреждение вызывает апоптоз гепатоцитов. Несмотря на компенсационное увеличение количества гепатоцитов в ответ на активацию апоптоза, масса печени и концентрация белка значительно снижаются [30].

Механизмы, посредством которых ожог индуцирует апоптоз гепатоцитов, до конца не ясны. Было высказано предположение, что это может быть вызвано ишемией органа. Кроме того, ишемия вызывает апоптоз эритроцитов при обширных ожогах. После термической травмы скорость кровотока в кишечнике уменьшается почти на 60 % от исходного уровня и остается сниженной около 4 ч. Можно предположить, что скорость кровотока в печени тоже замедляется, тем самым вызывая запрограммированную гибель гепатоцитов. Кроме того, провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли, были описаны в качестве сигнала апоптоза [20, 21]. Таким образом, можно предположить два возможных механизма индукции

апоптоза: ишемия и высокий уровень провоспалительных цитокинов [35, 37, 39, 40].

Кроме показателей повышения апоптоза гепатоцитов и их пролиферации, есть еще свидетельства того, что тепловое повреждение приводит к нарушению функций печени. У крыс сывороточный АСТ и АЛТ значительно увеличились после ожога по сравнению с контрольной группой [30]. Было отмечено, что концентрация в сыворотке АСТ и АЛТ достигла своего пика в течение первого дня после ожога. Однако все ферменты вернулись к базовой линии между 5-м и 7-м днем после ожога. Это повреждение печени может быть связано с отеком тканей. В ходе исследований было установлено, что вес печени и отношение массы печени к телу значительно увеличились [30]. Так как общая концентрация белка в печени значительно снизилась, можно предположить, что гепатомегалия связана с отеком тканей, а не с увеличением числа гепатоцитов или уровнем белка [30].

Таким образом, ожог вызывает запрограммированную клеточную гибель гепатоцитов с сопутствующим увеличением их пролиферации. Несмотря на повышенный уровень регуляции пролиферации гепатоцитов, содержание белка в печени было снижено после термической травмы.

Жировая дистрофия — очень частая находка, как правило, является обратимой. Тем не менее было показано, что жировая дистрофия связана с повышенной бактериальной транслокацией, печеночной недостаточностью и эндотоксемией, разграничивая решающую роль печени в ответ на термическую травму [15]. Степень и продолжительность увеличения печени и связанные с этим функциональные изменения, однако, не известны.

Степень дисфункции печени и ее морфологические изменения коррелируют с площадью ожоговой поверхности. Это означает, что чем больше ожог, тем больше дисфункция и гепатомегалия [38]. В эксперименте на крысах было показано, что вес печени по отношению к массе тела значительно вырос на 2-е сутки после ожога [38]. Поскольку концентрация белка в печени значительно снизилась, можно предположить, что увеличение массы печени вызвано образованием отека, а не увеличением количества гепатоцитов или уровня белка [38].

Как было показано в эксперименте, наблюдается повышение уровня ферментов АЛТ и АСТ в сыворотке крыс в течение 4–6 недель после ожога, что указывает на то, что печень повреждается сразу после ожога [38]. Уровень билирубина увеличился только через 2 недели после ожога. Это говорит о том, что он не является важным маркером для оценки степени повреждения печени в данном случае [38].

Механизмы внутрипеченочного холестаза связаны с ухудшением транспорта желчных кислот и органических ионов внутри гепатоцитов. Это, скорее всего, обусловлено снижением транспортных белков. В ходе исследований [22, 32] было выяснено, что уменьшение количества транспортных белков связано со снижением желчных кислот, что приводит к увеличению внутрипеченочных повреждений.

В ходе исследования на протяжении 12 месяцев были получены данные о том, что белки острой фазы активно синтезируются в период 6–9 месяцев после травмы, в то же время снижается концентрация и собственных белков печени. Повышение ферментов АЛТ и АСТ наблюдается в течение 4 недель, после чего возвращается к нормальному состоянию. Эти данные позволяют предположить, что в ответ на термическую травму гепатоциты подвергаются апоптозу и некрозу, также снижается синтез белка и печеночный метаболизм. Это длится от 4 до 6 недель, затем печень регенерирует. Однако синтез белков острой фазы и нарушения обмена длится еще в течение 12 месяцев, и потребность в белке приводит к гепатомегалии и отеку [38].

Поскольку интенсивная терапия присутствует только в первые 7 дней после ожога, отек печени вызван не гиперволемией. В недавнем исследовании при вскрытиях было обнаружено, что гепатомегалия главным образом обусловлена увеличением внутрипеченочного жира и гипертрофией гепатоцитов [18]. Гипертрофия, в свою очередь, вызвана увеличением внутрипеченочного отека [18]. На основании этих исследований можно сделать вывод, что лечение должно быть направлено на предотвращение гепатомегалии и стабилизацию ее функций, что приведет к снижению сопутствующих осложнений.

В 2013 году было проведено исследование, целью которого было определение влияния голода на метаболический ответ печени при обширном ожоге у крыс. Было установлено, что глюконеогенез, гликогенолиз и окисление жирных кислот одинаково активны в контрольной и опытной группах. Однако в группе голодавших животных было значительно увеличено поглощение глицина, глутамина, аргинина и метионина. В целом основным субстратом для глюконеогенеза являются аминокислоты, в частности глутамин и аргинин. Обе эти аминокислоты, как сообщалось, являются «условно-незаменимыми» при ожоговой травме [23, 51, 52].

Таким образом, стратегии, которые поддерживают или повышают уровень глюкозы, должны быть использованы после ожоговой травмы [45]. Предыдущие исследования сообщали о реакции изолированной перфузии печени, аналогичной в данном исследовании [16, 17, 42, 43].

Типичный ответ на тяжелую ожоговую травму включает разрушение белка скелетных мышц и использование высвобожденных аминокислот для глюконеогенеза в печени. Как следствие, происходит гепатомегалия.

Это также согласуется с предыдущими результатами об увеличении транспортеров аминокислот глутамина и аргинина в печени [16, 50].

За последние два десятилетия наибольший прогресс в лечении больных с обширными ожогами был достигнут при хирургическом подходе: иссечение поврежденных тканей и скорейшее закрытие дефекта аутологичной кожей (если это возможно) или аллогенной, или искусственной кожей [27]. Этот подход благоприятно сказывается на заболеваемости и снижении смертности от глубоких ожогов и уменьшает многие осложнения от этих травм. Однако, несмотря на это, успех в излечении пациентов зависит от многих стойких угроз, таких как гиперметаболизм, преобладание катаболических процессов после травмы, и эти риски нуждаются в дальнейших исследованиях. Гиперметаболический ответ на термическую травму у взрослых с площадью ожоговой поверхности 25 % колеблется между 118 и 210 % [25]. У пациентов с ожоговой площадью более 40 % гиперметаболизм достигает 180 %.

Сразу после термической травмы потребление кислорода, толерантность к глюкозе, сердечный выброс снижены, что характерно для шокового состояния. В следующие 5 дней после поражения потребление кислорода, частота дыхания, производство двуокси углерода, частота сердечных сокращений, сердечный выброс, катаболизм белков, жиров и гликогена постепенно нарастают. Потребление кислорода органами зависит от разницы в его концентрации в артериальной и венозной крови.

Печень и мышцы являются основными тканями, которые нуждаются в увеличении потребления кислорода. На клеточном уровне у здоровых людей 90 % расхода кислорода происходит в митохондриях, из которых 70 % связано с образованием АТФ, 20 % не связано. Стоит отметить, что увеличение производства энергии после травмы коррелирует с окислением субстрата. Расчеты показывают, что около 22–23 ккал, образующихся при окислении субстрата, могут заменить 1 моль АТФ у ожоговых больных [27].

Печень выполняет ряд сложных физиологических функций, включая обмен липидов, белков и углеводов, а также синтез желчи и мочевины. Хорошо известно, что в ответ на серьезное повреждение и другие стрессовые факторы в печени наблюдается увеличение регуляции метаболизма глюкозы, жирных кислот и аминокислот [16]. В ходе

исследований было обнаружено, что в результате ожогового повреждения в печени происходит увеличение глюконеогенеза из лактата и вовлечение пирувата в оксалоацетатный бассейн. Кроме того, отмечено повышение активности экспрессии генов, участвующих в образовании мочевины, некоторых аминокислот, глюконеогенезе [43].

Согласно исследованиям, проведенным в 2010 году, выраженность глюконеогенеза зависит от площади ожогового поражения. Так, у крыс с общей ожоговой поверхностью 20 % глюконеогенез несколько снизился, у другой группы с ожоговой поверхностью 40 % увеличился глюконеогенез и синтез аминокислот, участвующих в окислительном фосфорилировании [28]. Это показывает, что характер метаболического ответа печени зависит от площади ожогового повреждения. Так, для получения ожоговой площади 20 % производили спинальный ожог, для получения 40 % ожоговой поверхности производили спинальный и вентральный ожог. Параметры оксигенации в ожоговой группе с меньшей площадью повреждения были очень близки к контрольной группе, в то время как они существенно изменялись в группе с большей площадью повреждения. В последней поглощение кислорода и производство углекислого газа было увеличено на 50–60 % по сравнению с контролем и группой с 20 % ожогом.

При таких критических состояниях, как ожоговая травма, в тканях большинства жизнеобеспечивающих органов преобладают процессы окисления, «окислительный стресс» [14]. Основные механизмы его возникновения — это интоксикация, ишемия, инфицирование. На фоне ожоговой болезни при повышении проницаемости сосудистой стенки и выходе плазмы в интерстициальное пространство формируется централизация кровообращения. Это обеспечивает адекватный приток крови к приоритетным органам в условиях стресса (головной мозг, легкие, сердце), что вызывает нарушение регионарного кровотока. Гипоксия периферических тканей приводит к активации анаэробного гликолиза и образованию активных форм кислорода. Эти реакции сопровождаются высвобождением продуктов перекисного окисления липидов, которые не могут нейтрализоваться в условиях критического состояния организма. Также способствует усугублению окислительного стресса микробный компонент, так как в ответ на попадание в кровоток липополисахаридов микробных стенок активируются нейтрофилы, макрофаги с образованием активных форм кислорода. В этой связи представляет интерес возможность использования препарата реамберин для воздействия на патогенетические механизмы, так как

в последнее время стало известно, что этот препарат обладает антиоксидантным, антигипоксантичным, мембраностабилизирующим действием [2]. Это позволит значительно улучшить результаты лечения больных с тяжелой термической травмой.

Янтарная кислота, входящая в состав и являющаяся активным действующим веществом препаратов реамберин, ремаксол, является универсальным промежуточным метаболитом. В организме она диссоциирована и присутствует в виде аниона — сукцината. Окисление сукцината является обязательным условием каталитического действия любой другой из карбоновых кислот. При экзогенном введении янтарной кислоты в первую очередь ускоряются реакции цикла трикарбоновых кислот и снижаются уровни лактата и цитрата. Непосредственно при введении сукцината может регистрироваться повышение пирувата, косвенно свидетельствующее о снижении скорости анаэробного гликолиза. В экспериментах *in vivo* показано, что применение янтарной кислоты приводило к увеличению потребления кислорода тканями и увеличению продукции углекислого газа и тепла.

При недостаточной продукции янтарной кислоты происходят торможение цикла Кребса и активация анаэробного гликолиза. Восстановление процессов энергетического обмена начинает зависеть от экзогенного поступления сукцината. Таким образом, при восстановлении уровня янтарной кислоты возрастает уровень эндогенного НАД, от которого зависит скорость протекания начальных реакций цикла трикарбоновых кислот. К противогипоксическим эффектам сукцината относят стимуляцию сукцинатоксидазного окисления янтарной кислоты с восстановлением ее потребления в дыхательной цепи митохондрий и возрастанием активности антиоксидантной функции глутатиона, а также стимуляцией белкового обмена. Эти эффекты определяют ведущую роль сукцината среди всех субстратных антигипоксантов.

Развивающаяся при ожоговой болезни гипоксия является причиной накопления продуктов обмена, приводя к эндотоксикозу, который является патофизиологической основой тяжелого критического состояния. Также поступающие извне микробные агенты обуславливают нарушение всех звеньев метаболизма и транспорта кислорода, что определяет необходимость дальнейшего изучения антигипоксантов и их последующее практическое применение.

При хронической эндогенной интоксикации, характерной для ожоговой болезни, возрастает скорость окисления субстратов цикла трикарбоновых кислот. Поддержание уровня интермедиатов явля-

ется необходимым для поддержания темпов энергообразования, соответствующих потребностям организма в стрессовой ситуации.

Высокая скорость протекания метаболических реакций в печени (в покое составляет 30 % энергопроизводства во всем организме) подразумевает ее уязвимость при развитии гипоксии. Гепатотропность препаратов, содержащих янтарную кислоту, является одной из причин коррекции эндогенной интоксикации при интенсивной терапии критических состояний.

Таким образом, в основе лечебно-профилактического действия янтарной кислоты лежит ее влияние на клеточное дыхание, систему перекисного окисления липидов, антиоксидантного статуса, синтез белков. При этом результат зависит от дозы препарата, режима его введения и исходного состояния организма.

С целью изучения свойств реамберина как метаболического корректора окислительного стресса в 2006 году было проведено клиническое исследование на базе отделения реанимации и интенсивной терапии Республиканского ожогового центра (Белоруссия). В группы не включались пациенты в состоянии ожогового шока. Пациенты были разделены на две клинические группы: в первую группу вошли пациенты, которым в интенсивную терапию вводили препарат янтарной кислоты — реамберин, во вторую группу — пациенты, не получавшие во время комплексной инфузионной терапии реамберин.

У ожоговых больных первой и второй клинических групп отмечалось достоверное увеличение в плазме крови первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов уже на третьи сутки после повреждения. Сравнение этих показателей на фоне терапии без и с применением реамберина на 5-е, 7-е сутки показало существенную разницу. У больных второй группы, не получавших реамберин, наблюдался существенный рост диенкетонов на 30 %, диенконъюгатов на 64 %. У больных первой группы, получавших реамберин, наоборот, произошло снижение диенконъюгатов на 12 % и диенкетонов на 83 %. Эти данные свидетельствуют о том, что реамберин способствует нормализации процесса перекисного окисления липидов.

В 2013 году было проведено экспериментальное исследование с участием 120 крыс, которые были разделены на две группы — контроль (получали плацебо) и эксперимент (вводили препарат янтарной кислоты, реамберин) — после ожога 20 % от площади тела. Было установлено, что летальность у крыс с 20 % ожоговой поверхности составила около 60 %. Инфузия реамберина 10 мл/кг позволила

сократить летальность до 33 %, 30 мл/кг — до 29 %. Из этого следует, что включение в интенсивную терапию начального этапа ожоговой болезни препаратов, содержащих янтарную кислоту, повышает выживаемость обожженных крыс.

Введение препарата, содержащего в качестве активного компонента янтарную кислоту, способствовало снижению количества поврежденных гепатоцитов, имеющих признаки жировой дистрофии. Через 24 часа после ожога на фоне инфузии реамберина зерна гликогена и липидные гранулы оказались меньше, чем в группе, которая получала физиологический раствор. Ко вторым суткам в клетках печени отмечаются адаптивно-компенсаторные реакции. В просвете синусов найдено большое количество звездчатых макрофагов, содержащих фрагменты клеток крови и погибшие гепатоциты. Об активации иммунных процессов говорят контакты звездчатых клеток с мигрирующими лимфоцитами. Свидетельством гепатопротективного действия реамберина являются данные гистологического исследования — повышение числа интактных гепатоцитов, уменьшение количества гепатоцитов, подвергшихся жировой и белковой дистрофии.

В 2012 году было проведено исследование, подтверждающее антигипоксическую оценку реамберина. У 12 пациентов, имеющих 30–60 % ожоговой поверхности, находящихся в стадии септикотоксемии, изучали цитотоксическую активность сыворотки крови (определяли содержание в сыворотке продуктов перекисного окисления липидов) [3, 13], образование активных форм кислорода (по содержанию ТБК-активных продуктов в сыворотке крови), состояние антиоксидантной системы (по активности супероксиддисмутазы), функциональную активность нейтрофилов.

При исследовании эффективности препарата было установлено уменьшение содержания продуктов перекисного окисления липидов по сравнению с исходным в 2,02 раза, ТБК-активных продуктов — на 25 %, но эти значения превышали таковые у здоровых лиц. Также отмечалось увеличение супероксиддисмутазной активности в 1,3 раза, которая приближалась к уровню у здоровых лиц.

Полученные результаты свидетельствуют об активации перекисного окисления липидов при условном недостатке ферментов антиоксидантной системы.

При недостаточном синтезе супероксиддисмутазы оксид азота вступает во взаимодействие с супероксидными анионами, что приводит к образованию пероксинитритов. Оксид азота воздействует на клетки-мишени, регулирует тонус сосудов путем активации синтеза циклического гуанилатмонофос-

фата. Пероксинитриты, в свою очередь, обладают мощным вазоконстрикторным и цитотоксическим действием.

При исследовании цитотоксической активности сыворотки обнаружено, что токсические свойства цельной плазмы обусловлены накоплением в кровеносном русле токсинов с молекулами средних размеров (10–200 нм). Они распределяются в токсинесущей фракции альбуминов плазмы крови, что обуславливает декомпенсацию детоксикационной способности альбумина у пострадавших от обширных ожогов.

Из-за накопления в сыворотке крови продуктов перекисного окисления липидов, способных повреждать лейкоциты, возникает декомпенсация функции фагоцитов. Вследствие дисфункции ферментов нейтрофилов и макрофагов, нарушения фагоцитоза эти клетки становятся источником вторичной интоксикации в последующие периоды ожоговой болезни. Применение реамберина способствовало снижению цитотоксической активности в 1,14 раза. Это обусловлено снижением повреждающего потенциала фракции токсинов 10–200 нм.

Кроме того, применение реамберина способствовало сохранению фагоцитирующей функции на уровне субкомпенсации.

Применение препарата реамберин у пострадавших с обширными ожогами в стадии септикотоксемии способствует уменьшению тяжести эндотоксикоза и увеличению факторов антиинфекционной защиты, что позволяет снизить риск возникновения системного воспалительного ответа и синдрома полиорганной недостаточности [8].

Таким образом, реамберин повышает выживаемость экспериментальных животных на 22–31,7 %. Терапия реамберином позволяет предотвратить повреждение «критических органов» (печени, почек, сердца) и развитие грубых нарушений гемодинамики, кислотно-основного состава крови, что благоприятствует активации механизмов срочной адаптации организма [6].

К препаратам, обладающим антигипоксическим и антиоксидантным действием, относится ремаксол. Это гепатопротектор, который стимулирует синтез эндогенного адеметионина, что усиливает анаэробный гликолиз и обеспечивает доставку восстановленного НАД, уменьшая проявления жировой дистрофии гепатоцитов [11]. Активный компонент этого препарата — янтарная кислота — элемент пятой и шестой реакций цикла трикарбоновых кислот, является универсальным энергообеспечивающим субстратом [1]. Сукцинат позволяет увеличить мощность энергообразования в сотни раз по сравнению с другими системами организма [4, 10]. Были про-

ведены экспериментальные исследования на примере обтурационной желтухи у крыс, подтверждающие гепатопротективное действие ремаксолола [9], а также на примере уровня глутатионпероксидазы и каталазы был доказан антиоксидантный эффект ремаксолола [7]. Клинические исследования ремаксолола у пациентов с циррозом печени доказали положительное его влияние на биохимические показатели: зафиксировали снижение АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина, ГГТН и ЩФ, что коррелировало с улучшением клинического течения заболевания [5]. Помимо янтарной кислоты в состав ремаксолола входят метионин, никотинамид, рибоксин, хлориды калия, натрия и магния.

Результаты экспериментального исследования 2011 года, проведенные на основе токсикоза, вызванного цисплатином, подтвердили предшествующие данные о гепатопротективном действии ремаксолола и показали его гемато- и нефропротекторные действия, что доказывает детоксицирующую активность препарата [2].

Таким образом, результаты оценки динамики изменений биохимических показателей сыворотки крови, гистологических и морфологических параметров, характеризующих работу печени при ожоговой болезни и влиянии на них препаратов янтарной кислоты, позволяют говорить об гепатопротективных и дезинтоксикационных эффектах препаратов, содержащих янтарную кислоту, при обширном ожоге. Можно сделать вывод, что инфузии метаболических корректоров на основе янтарной кислоты, обладающих способностью купировать типовые патологические процессы, являются патогенетически обоснованными для повышения эффективности терапии ожоговой болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю. Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике. – СПб.: Тактик-Студио, 2010. [Afanas'ev VV, Luk'yanova IYu. Osobennosti primeneniya tsitoflavina v sovremennoy klinicheskoy praktike. Saint Petersburg: Taktik-Studio; 2010. (In Russ.)]
2. Безбородова О.А., Немцова Е.Р., Александрова Л.Н., и др. Оценка детоксицирующего действия препарата «Ремаксол» на модели токсикоза, индуцированного цисплатином // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74. – № 3. – С. 26–31. [Bezborodova OA, Nemtsova ER, Aleksandrova LN, et al. Otsenka detoksitsiruyushchego deystviya preparata "Remaksol" na modeli toksikoza, indutsirovannogo tsisplastinom. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2011;74(3):26-31. (In Russ.)]

3. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралло-видного нефролитиаза // Профилактическая и клиническая медицина. — 2009. — № 4. — С. 183–186. [Vasil'ev AG, Komyakov BK, Tagirov NS, Musaev SA. Chreskozhnaya nefrolitotripsiya v lechenii korallovidnogo nefrolitiazha. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2009;(4):183-186. (In Russ.)]
4. Воробьева В.В., Зарубина И.В., Шабанов П.Д., Прошин С.Н. Защитные эффекты антигипоксантов метапрота и этомерзола в модели интоксикации этиленгликолем // Педиатр. — 2015. — Т. 6. — № 6. — С. 59–65. [Vorob'yeva VV, Zarubina IV, Shabanov PD, Proshin SN. Protective effects of antihypoxic substances of metaprot and etomerzol in model ethylene glycol intoxication. *Pediatr*. 2015;6(6):59-65. (In Russ.)]
5. Заричавский М.Ф., Каменский Е.Д., Мурагатов И.Н. Оценка эффективности применения ремаксоло у больных циррозом печени // Хирургия. — 2013. — № 3. — С. 79–82. [Zarichavskiy MF, Kamenskiy ED, Muragatov IN. Otsenka effektivnosti primeneniya remaksola u bol'nykh tsirrozmom pecheni. *Khirurgiya*. 2013;(3):79-82. (In Russ.)]
6. Зиновьев Е.В., Нестеров Ю.В., Лагвилава Т.О. Экспериментальная оценка влияния реамберина и цитофлавина на течение и исходы ожоговой болезни // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2013. — Т. 76. — № 4. — С. 39–44. [Zinov'ev EV, Nesterov YuV, Lagvilava TO. Eksperimental'naya otsenka vliyaniya reamberina i tsi-toflavina na techenie i iskhody ozhogovoy bolezni. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2013;76(4):39-44. (In Russ.)]
7. Коваленко А.Л., Власов Т.Д., Чефу С.Г., Смирнова Н.Г. Влияние инфузионного гепатопротектора ремаксол на функцию печени крыс на модели обтурационной желтухи // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2010. — № 9. — С. 24–27. [Kovalenko AL, Vlasov TD, Chefu SG, Smirnova NG. Vliyanie infuzionnogo gepatoprotektora remaksol na funktsiyu pecheni krys na modeli obturatsionnoy zheltukhi. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2010;(9):24-27. (In Russ.)]
8. Козинец Г.П., Осадчая О.И., Цыганков В.П., и др. Коррекция метаболической гипоксии у пострадавших с тяжелой термической травмой в стадии ожоговой септикотоксемии // Клиническая хирургия. — 2012. — № 12. — С. 38–42. [Kozinets GP, Osadchaya OI, Tsygankov VP, et al. Korrektsiya metabolicheskoy gipoksii u postradavshikh s tyazheloy termicheskoy travmoy v stadii ozhogovoy septikotoksemii. *Klinicheskaya khirurgiya*. 2012;(12):38-42. (In Russ.)]
9. Сарвилина И.В. Разработка индивидуальных режимов дозирования реамберина // Вест. Санкт-Петербургской гос. мед. акад. им. И. И. Мечникова. — 2006. — № 1. — С. 94–101. [Sarvilina IV. Razrabotka individual'nykh rezhimov dozirovaniya reamberina. *Vest. Sankt-Peterburgskoy gos. med. akad. im. I.I. Mechnikova*. 2006;1:94-101. (In Russ.)]
10. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С., и др. Гепатопротективная активность Ремаксоло при хронических поражениях печени (материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования) // Клин. мед. — 2010. — № 1. — С. 62–66. [Sologub TV, Goryacheva LG, Sukhanov DS, et al. Gepatoprotektivnaya aktivnost' Remaksola pri khronicheskikh porazheniyakh pecheni (materialy mnogotsentrovogo randomizirovannogo platsebo-kontroliruемого issledovaniya). *Klin med*. 2010;(1):62-66. (In Russ.)]
11. Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Лечение гепатотоксических осложнений противотуберкулезной терапии сукцинатсодержащими препаратами // Рос. мед. журн. — 2009. — № 6. — С. 22–25. [Sukhanov DS, Ivanov AK, Romantsov MG, Kovalenko AL. Lechenie gepatotoksicheskikh oslozhneniy protivotuberkuleznoy terapii suksinat-soderzhashchimi preparatami. *Ros med zhurn*. 2009;(6):22-25. (In Russ.)]
12. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., и др. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни // Профилактическая и клиническая медицина. — 2012. — № 4. — С. 30–33. [Tagirov NS, Nazarov TKh, Vasil'ev AG, et al. Opyt primeneniya chreskozhnoy nefrolitotripsii i kontaktnoy ureterolitotripsii v kompleksnom lechenii mochekamennoy bolezni. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2012;(4):30-33. (In Russ.)]
13. Цыган Н.В., Трашков А.П., Васильев А.Г., и др. Нейропротекция усиливает нейротрофические механизмы, предотвращая повреждение нейронов и нейроглии при гипоксии мозга // Российские биомедицинские исследования. — 2016. — Т. 1. — № 1. — С. 30–39. [Tsygan NV, Trashkov AP, Vasiliev AG, et al. Neuroprotection boosts neurotrophic mechanisms preventing damage of neurons and neuroglia in case of cerebral hypoxia. *Russian Biomedical Research*. 2016;1(1):30-39. (In Russ.)]
14. Чурилов Л.П., Васильев А.Г. Патофизиология иммунной системы: Учебное пособие. — СПб.: ФОЛИАНТ, 2014. — 664 с. [Churilov LP, Vasil'ev AG. Patofiziologiya immunnoy sistemy: Uchebnoe posobie. Saint Petersburg: FOLIANT; 2014. 664 p. (In Russ.)]
15. Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA, et al. Sex differences in aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/sv mice neonatally exposed to

- metformin. *Cell Cycle*. 2015;14(1):46-55. doi: 10.4161/15384101.2014.973308.
16. Banta S, Vemula M, Yokoyama T, et al. Contribution of gene expression to metabolic fluxes in hypermetabolic livers induced through burn injury and cecal ligation and puncture in rats. *Biotechnol. Bioeng.* 2007;97:118-137. doi: 10.1002/bit.21200.
 17. Banta S, Yokoyama T, Berthiaume F, Yarmush ML. Effects of dehydroepiandrosterone administration on rat hepatic metabolism following thermal injury. *J Surg Res.* 2005;127:93-105. doi: 10.1016/j.jss.2005.01.001.
 18. Barrow RE, Hawkins HK, Aarsland A, et al. Identification of factors contributing to hepatomegaly in severely burned children. *Shock*. 2005;24:523-528. doi: 10.1097/01.shk.0000187981.78901.ee.
 19. Barrow RE, Mlcak R, Barrow LN, Hawkins HK. Increased liver weights in severely burned children: comparison of ultrasound and autopsy measurements. *Burns*. 2004;30:565-568. doi: 10.1016/j.burns.2004.01.027.
 20. Billich A, Bornancin F, Mechtcheriakova D, et al. Basal and induced sphingosine kinase 1 activity in A549 carcinoma cells: function in cell survival and IL-1beta and TNF-alpha induced production of inflammatory mediators. *Cell Signal*. 2005;17:1203-1217. doi: 10.1016/j.cellsig.2004.12.005.
 21. Boyen GB, Steinkamp M, Geerling I, et al. Proinflammatory cytokines induce neurotrophic factor expression in enteric glia: a key to the regulation of epithelial apoptosis in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:346-354. doi: 10.1097/01.MIB.0000219350.72483.44.
 22. Bolder U, Jeschke MG, Landmann L, et al. Heat stress enhances recovery of hepatocyte bile acid and organic anion transporters in endotoxemic rats by multiple mechanisms. *Cell Stress Chaperones*. 2006;11:89-100. doi: 10.1379/CSC-143R.1.
 23. Chen CL, Fei Z, Carter EA, et al. Metabolic fate of extrahepatic arginine in liver after burn injury. *Metabolism*. 2003;52:1232-1239. doi: 10.1016/S0026-0495(03)00282-8.
 24. Cumming J, Purdue GF, Hunt JL, O'Keefe GE. Objective estimates of the incidence and consequences of multiple organ dysfunction and sepsis after burn trauma. *J Trauma*. 2001;50:510-5. doi: 10.1097/00005373-200103000-00016.
 25. Dickerson RN, Gervasio JM, Riley ML. Accuracy of predictive methods to estimate resting energy expenditure of thermally-injured patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2002;26:17-29. doi: 10.1177/014860710202600117.
 26. Finnerty CC, Herndon DN, Przkora R. Cytokine expression profile over time in severely burned pediatric patients. *Shock*. 2006;26:13-19. doi: 10.1097/01.shk.0000223120.26394.7d.
 27. Herndon DN, Tompkins RG. Support of the metabolic response to burn injury. *Lancet*. 2004;363:1895-1902. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16360-5.
 28. Izamis M-L, Sharma N, Uygun B, et al. *In situ* metabolic flux analysis to quantify the liver metabolic response to experimental burn injury. *Biotechnology and Bioengineering*. 2011;108(4):839-852. doi: 10.1002/bit.22998.
 29. Jeschke MG. The hepatic response to thermal injury: is the liver important for postburn outcomes. *Mol Med*. 2009;15:337-351. doi: 10.2119/molmed.2009.00005.
 30. Jeschke MG, Aili Low JF, Spies M, et al. Gastrointestinal and liver physiology. *American Journal of Physiology*. 2001;280.
 31. Jeschke MG, Barrow RE, Herndon DN. Extended hypermetabolic response of the liver in severely burned pediatric patients. *Arch Surg*. 2004;139:641-647. doi: 10.1001/archsurg.139.6.641.
 32. Jeschke MG, Bolder U, Chung DH, et al. Gut mucosal homeostasis and cellular mediators after severe thermal trauma, the effect of insulin-like growth factor-I in combination with insulin-like growth factor binding protein-3. *Endocrinology*. 2006.
 33. Jeschke MG, Gauglitz GG, Song J. Calcium and ER stress mediate hepatic apoptosis after burn injury. *J Cell Mol Med*. 2009;13:1857-1865. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00644.x.
 34. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC. Pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann Surg*. 2008;248:387-401. doi: 10.1097/sla.0b013e3181856241.
 35. Jeschke MG, Einspanier R, Klein D, Jauch KW. Insulin attenuates the systemic inflammatory response to thermal trauma. *Mol Med*. 2002;8:443-450.
 36. Jeschke MG, Finnerty CC, Herndon DN. Severe injury is associated with insulin resistance, endoplasmic reticulum stress response, and unfolded protein response. *Ann Surg*. 2012;255:370-378. doi: 10.1097/SLA.0b013e31823e76e7.
 37. Jeschke MG, Klein D, Herndon DN. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. *Ann Surg*. 2004;239:553-560. doi: 10.1097/01.sla.0000118569.10289.ad.
 38. Jeschke MG, Micak RP, Finnerty CC, Herndon DN. Changes in liver function and size after a severe thermal injury. *Clinical Aspects*. 2007;28(2):172-177. doi: 10.1097/shk.0b013e318047b9e2.
 39. Jeschke MG, Rensing H, Klein D, et al. Insulin prevents liver damage and preserves liver function in lipopolysaccharide-induced endotoxemic rats. *J Hepatol*. 2005;42:870-879. doi: 10.1016/j.jhep.2004.12.036.

40. Klein D, Einspanier R, Bolder U, Jeschke MG. Differences in the hepatic signal transcription pathway and cytokine expression between thermal injury and sepsis. *Shock*. 2003;20:536-543. doi: 10.1097/01.shk.0000093345.68755.98.
41. Kraft R, Herndon DN, Finnerty CC, Shahrokhi S. Occurrence of multiorgan dysfunction in pediatric burn patients – incidence and clinical. *Ann Surg*. 2014;259(2):381-387. doi: 10.1097/SLA.0b013e31828c4d04.
42. Lee K, Berthiaume F, Stephanopoulos GN, Yarmush ML. Profiling of dynamic changes in hypermetabolic livers. *Biotechnol Bioeng*. 2003;83:400-415. doi: 10.1002/bit.10682.
43. Lee K, Berthiaume F, Stephanopoulos GN, et al. Metabolic flux analysis of post-burn hepatic hypermetabolism. *Metabol Eng*. 2000;2:312-327. doi: 10.1006/mben.2000.0160.
44. Nugent N, McCormick PA, Orr DJA. Severe acute hepatitis in a burns patient. *Burns*. 2004;30(6):610-611. doi: 10.1016/j.burns.2004.03.003.
45. Orman MA, Ierapetritou MG, Androulakis IP, Berthiaume F. Effect of fasting on the metabolic response of liver to experimental burn injury. *PLoS ONE*. 2013;8(2):1-15. doi: 10.1371/journal.pone.0054825.
46. Pereira C, Murphy K, Jeschke M. Post burn muscle wasting and the effects of treatments. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37:1948-1961. doi: 10.1016/j.biocel.2005.05.009.
47. Price LA, Thombs B, Chen CL, Milner SM. Liver disease in burn injury: evidence from a national sample of 31,338 adult patients. *J Burns Wounds*. 2007;7:e1.
48. Przkora R, Barrow RE, Jeschke MG. Body composition changes with time in pediatric burn patients. *J Trauma*. 2006;60:968-971. doi: 10.1097/01.ta.0000214580.27501.19.
49. Steinvall I, Fredrikson M, Bak Z, Sjöberg F. Incidence of early burn-induced effects on liver function as reflected by the plasma disappearance rate of indocyanine green: A prospective descriptive cohort study. *Burns*. 2012;38:214-224. doi: 10.1016/j.burns.2011.08.017.
50. Vemula M, Berthiaume F, Jayaraman A, Yarmush ML. Expression profiling analysis of the metabolic and inflammatory changes following burn injury in rats. *Physiol Genomics*. 2004;18:87-98. doi: 10.1152/physiolgenomics.00189.2003.
51. Wilmore DW. The effect of glutamine supplementation in patients following elective surgery and accidental injury. *J Nutr*. 2001;131:2541-2550.
52. Yu YM, Ryan CM, Castillo L, et al. Arginine and ornithine kinetics in severely burned patients: increased rate of arginine disposal. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280:509-517.

◆ Информация об авторах

Татьяна Викторовна Брус — аспирант, кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bant.90@mail.ru.

Николай Валентинович Хайцев — д-р биол. наук, профессор. Кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nvh195725@gmail.com.

Алефтина Алексеевна Кравцова — канд. биол. наук, доцент. Кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: aleftinakravcova@mail.ru.

◆ Information about the authors

Tatiana V. Brus — Postgraduate Student, Department of Pathologic Physiology Courses Immunopathology and Medical Informatics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: bant.90@mail.ru.

Nikolay V. Khaytsev — MD, PhD in Biological sciences, Professor, Department of Pathologic Physiology Courses Immunopathology and Medical Informatics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: nvh195725@gmail.com.

Aleftina A. Kravtsova — PhD, Associate Professor, Department of Pathologic Physiology Courses Immunopathology and Medical Informatics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: aleftinakravcova@mail.ru.