

УДК 617.54-001

РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО ПОШКОДЖЕННЯ БІЛКІВ ТА ЛІПІДІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ ЗА ТЯЖКОЇ ПОЕДНАНОЇ ТОРАКАЛЬНОЇ ТРАВМИ

М. А. Ступницький, В. І. Жуков, Т. В. Горбач, А. Ю. Павленко, О. В. Білецький

Харківський національний медичний університет,
Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги імені О. І. Мещанінова

THE ROLE OF OXIDATIVE DAMAGE OF PROTEINS AND LIPIDS IN PATHOGENESIS OF TRAUMATIC DISEASE IN SEVERE COMBINED THORACIC TRAUMA

M. A. Stupnytskiy, V. I. Zhukov, T. V. Gorbach, A. Yu. Pavlenko, O. V. Biletskiy

У мирний час травма грудей посідає третє місце за поширенням і становить 8 — 10% в структурі механічного пошкодження тулуба. Незважаючи на вдосконалення методів діагностики та лікування, летальність за тяжкої поєднаної травми грудей становить 30 — 70% [1].

Патогенез торакальної травми включає усі пускові чинники для формування оксидативного стресу. Виникає гіпоксія внаслідок як вентиляційних порушень, так і прямого пошкодження паренхіми легень [1, 2]. Феномен ішемії—реперфузії зумовлений зменшенням серцевого виходу внаслідок підвищення внутрішньогрудного тиску [3]. Невід'ємним елементом є крововтрата, яка навіть за ізольованої торакальної травми може становити 1 — 1,5 л через масивний гемоторакс [4, 5].

За сучасних принципів лікування потерпілих з поєднаною травмою, а саме концепції "контролю пошкодження", виникає проблема моніторингу показників функціонального стану з можливістю прогнозування виживання [1, 6, 7]. Незважаючи на досить добре вивчення механізмів оксидативного пошкодження на молекулярному рівні, немає чітких прогностичних критеріїв оксидативного пошкодження біомолекул у потерпілих за поєднаної травми грудей.

Мета дослідження: вивчити динаміку показників оксидативного пошкодження ліпідів та білків та визначити можливі прогностичні кри-

Реферат

Мета дослідження — вивчення динаміки показників оксидативного пошкодження ліпідів та білків і пошук можливих прогностичних критеріїв у потерпілих за тяжкої поєднаної торакальної травми. У плазмі крові 73 пацієнтів віком від 20 до 68 років визначали концентрацію карбонільних груп білків та малонового діальдегіду (МДА) у 1 — 2—гу, на 3 — 4—ту та 5 — 6—ту добу після травми. В умовах масивної інфузійної терапії концентрація досліджуваних показників не відображає інтенсивність оксидативних процесів. Більш показовою є відносна концентрація у перерахунку на концентрацію загального білка. На 5 — 6—ту добу після травми спостерігали тенденцію до нормалізації показників оксидативного пошкодження як білків, так і ліпідів, у пацієнтів, які одужали, за летального наслідку — відзначено їх подальше збільшення. Встановлено односпрямовану динаміку відносних показників в обох групах до 3 — 4—ї доби після травми з поступовим її збільшенням. Концентрацію карбонільних груп білків понад 15,86 мкмоль/г білка на 5 — 6—ту добу після травми слід вважати достовірним критерієм несприятливого прогнозу. **Ключові слова:** поєднана торакальна травма; перекисне окиснення ліпідів; окисна модифікація білків.

Abstract

The investigation objective was to study the dynamics of indices of the lipids and proteins oxidative damage, as well as search for possible prognostic criteria in the injured persons with severe combined thoracic trauma. Concentration of carbonyl groups of proteins and malonic dialdehyde was determined on 1—2d, 3—4th and 5—6th day after trauma in the blood plasm of 73 patients, ageing 20 — 68 yrs old. While in conditions of massive infusion therapy concentration of the indices investigated do not reflect the oxidative processes intensity. Relative concentration in recalculation on concentration of common protein content constitutes a more demonstratable index. On the 5—6th day after trauma a tendency for normalization of the oxidative damage of lipids and proteins indices was observed in the patients, who have recovered, and while lethal outcome — their further enhancement was noted. There was established a one—direction dynamics of a relative indices in both groups up to 3—4—th day after trauma with a step—by—step its enhancement. Concentration of carbonyl groups of proteins more than 15.86 mcmol/g of protein on the 5—6—th day after trauma ought to be considered a trustworthy criterion of unfavorable prognosis.

Key words: combined thoracic trauma; lipids peroxid oxidation; proteins oxidative modification.

терії за тяжкої поєднаної торакальної травми.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 73 потерпілих (всі чоловіки) віком від 20 до 68 років, яких з приводу тяжкої поєднаної травми

грудей лікували у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії лікарні у 2008 — 2010 рр. У дослідження включені пацієнти з поєднаною закритою травмою грудей за наявності гемотораксу, пневмотораксу, забою легень, серця, переломів ребер. За механізмом трав-

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів

Показник	Величина показника в групах ($\bar{x} \pm m$)			Тест Mann – Whitney (p)
	1-й	2-й		
Вік, років	41,55 ± 1,65	41,58 ± 2,38		1
Тяжкість пошкоджень за шкалою ISS, балів	25,48 ± 1,35	34,45 ± 1,99		0,0006
Тяжкість стану за шкалою RTS, балів	7,367 ± 0,156	5,91 ± 0,271		<0,0001
Тривалість від моменту травми до госпіталізації, год	1,412 ± 0,276	1,866 ± 0,701		0,8434
Тривалість лікування у відділенні інтенсивної терапії, днів	13,55 ± 2,66	17,32 ± 4,28		0,9911

Таблиця 2. Відносна концентрація досліджуваних показників

Показник	у контролі	в групах хворих	Величина показника ($\bar{x} \pm m$)		
			у строки спостереження, доба		
			1 – 2-га	3 – 4-та	5 – 6-та
МДА, мкмоль/г білка	0,1005 ± 0,003	1-й	0,1242 ± 0,0016*	0,1366 ± 0,002*	0,1373 ± 0,0064
		2-й	0,1252 ± 0,0034*	0,1526 ± 0,0054*	0,1683 ± 0,0061*
Карбонільні групи білків, мкмоль/г білка	11,998 ± 0,5793	1-й	14,091 ± 0,208*	15,903 ± 0,4643*	14,176 ± 0,232*
		2-й	14,173 ± 0,4871	16,337 ± 0,5792*	20,12 ± 0,6607*†

Примітка. Різниця показників достовірна у порівнянні з такими: * – у контролі (p<0,005); † – у пацієнтів 1-ї групи (p<0,001).

ми переважали падіння з висоти (у 32,87% спостережень), ураження водіїв та пасажирів автомобіля у дорожньо-транспортній пригоді (відповідно 21,91 та 20,54%). Пацієнти розподілені на 2 групи: 1-ша група – 42 пацієнта, які одужали, 2-га група – 31 пацієнт, якій помер від травматичної хвороби (табл. 1). Усім пацієнтам проводили інтенсивну інфузійно-трансфузійну, знеболювальну, протизапальну, антибактеріальну та метаболічну терапію, профілактику стресових виразок травного каналу, відповідно до тяжкості стану та пошкоджень. Кров для

дослідження забирали тричі: 1-й раз – у 1 – 2-гу добу (через 10 – 33 год після травми); 2-й раз – на 3 – 4-ту добу (через 48 – 75 год), 3-й раз – на 5 – 6-ту добу (через 97 – 122 год). У контрольну групу включені 15 здорових добровольців (всі чоловіки) такого самого віку. Концентрацію МДА у плазмі крові визначали за ТБК-активністю депротейнізованої плазми [8]; вміст карбонільних груп білків – за реакцією з динітрофенілгідрозиноном екстрагованих з плазми білків [9]; загального білка – біуретовим методом [10]. Тяжкість травми визначали за шка-

лою ISS (Injury Severity Score), тяжкість стану потерпілих в момент госпіталізації – за шкалою RTS (Revised Trauma Score) [11]. Статистична обробка даних проведена за допомогою програми GraphPad Prism 5.03. Достовірність різниці показників у групах визначали з використанням тесту Mann – Whitney; аналіз достовірності різниці якісних ознак – двостороннього точного критерію Fisher. Для визначення точки розділу між групами (cut-off value) використовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic). Достовірною вважали різницю за p<0,005.

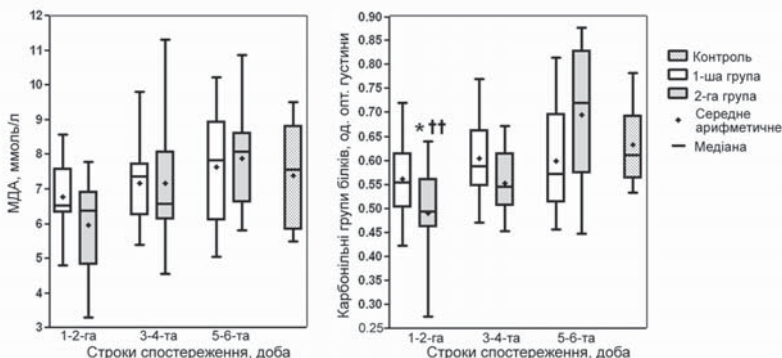


Рис. 1. Динаміка абсолютної концентрації МДА та карбонільних груп білків у плазмі крові.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У пацієнтів 2-ї групи виявлене достовірне зменшення концентрації карбонільних груп у 1 – 2-гу добу після травми на 22,43% – у порівнянні з такою в контролі та на 12,67% – у пацієнтів 1-ї групи (рис. 1). Динаміка показників у пацієнтів 2-ї групи має тенденцію до постійного збільшення з максимумом на 5 – 6-ту добу спостереження. Такі результати можна пояснити гемодилуючею під впливом значного об'єму інфузійної терапії, яку проводили потерпілим у гострому періоді травматичної хвороби, особливо у 1 – 2-гу добу.

У табл. 2 наведена відносна концентрація досліджуваних показників у перерахунку на концентрацію загального білка у плазмі крові. На відміну від абсолютної концентрації, вже у 1 — 2-гу добу спостерігали достовірно, майже однаково, збільшення відносної концентрації МДА у пацієнтів обох груп у порівнянні з контролем: на 25,47% — у пацієнтів 1-ї групи та на 24,87% — у хворих 2-ї групи. На 3 — 4-ту добу цей показник більш значно збільшувався у пацієнтів 2-ї групи (на 51,84% у порівнянні з таким у контролі), ніж у пацієнтів 1-ї групи (на 35,92%). Динаміка відносної концентрації МДА на 5 — 6-ту добу у пацієнтів 1-ї групи достовірно не змінювалася, як у порівнянні з такою в контролі, так і у хворих 2-ї групи, імовірно, через значну дисперсію даних, адже, у порівнянні з показником на 3 — 4-ту добу він майже не змінився.

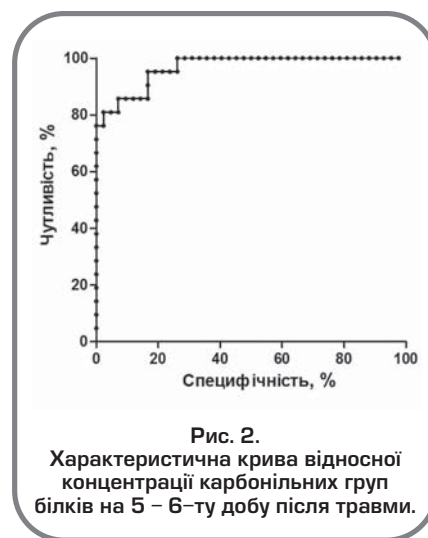
У пацієнтів 2-ї групи відзначали подальше збільшення відносної концентрації МДА на 5 — 6-ту добу на 67,46% у порівнянні з такою в контролі, що свідчило про постійне збільшення інтенсивності ліпопероксидації протягом періоду спостереження.

Достовірної різниці відносної концентрації карбонільних груп білків у 1 — 2-гу добу у хворих 2-ї групи у порівнянні з такою в контрольній групі не було, проте, виявлене її достовірне збільшення у пацієнтів 1-ї групи — на 18,92%. На 3 — 4-ту добу у пацієнтів 1-ї групи цей показник збільшився на 32,54%, 2-ї групи — на 36,16% у порівнянні

з таким у контролі. На 5 — 6-ту добу після травми у пацієнтів 1-ї групи спостерігали зменшення відносної концентрації карбонільних груп з наближенням до її значення у 1 — 2-гу добу (на 18,15% більше, ніж у контролі); у хворих 2-ї групи виявлене подальше збільшення показника: на 67,69% — у порівнянні з таким у контролі та на 41,93% — у пацієнтів 1-ї групи. Це свідчило про постійне поступове збільшення інтенсивності процесів окисної модифікації білків у потерпілих за несприятливого прогнозу протягом усього періоду спостереження.

За даними ROC-аналізу (рис. 2) визначено точку розділу між групами пацієнтів на 5 — 6-ту добу після травми, що становила понад 15,86 мкмоль/г білка з відносним ризиком 26,67%, чутливістю — 95,24% (95% довірчий інтервал — ДІ 76,18 — 99,88), специфічністю — 83,33% (95% ДІ 68,64 — 93,03, $p < 0,0001$). Відношення правдоподібності — 5,714. Площа під характеристичною кривою $0,9671 \pm 0,01917$ ($p < 0,0001$).

На основі аналізу цих даних можна стверджувати, що збільшення відносної концентрації карбонільних груп білків у потерпілих за поєднаної травми грудей на 5 — 6-ту добу більше цього значення є достовірним критерієм несприятливого прогнозу. Концентрація карбонільних груп білків є більш показовим маркером, імовірно, внаслідок того, що МДА як сполука з меншою молекулярною масою легко долає нирковий бар'єр і виводиться з сечею, що знижує діагностичну цін-



ність цього показника, тим більше в умовах проведення інфузійної терапії.

ВИСНОВКИ

1. За умови масивної інфузійної терапії абсолютна концентрація МДА та карбонільних груп білків не відображає інтенсивності окислативних процесів. Більш показова відносна концентрація у перерахунку на концентрацію загального білка.

2. Встановлена односпрямована динаміка показників окислативного пошкодження як білків, так і ліпідів у пацієнтів обох груп.

3. Якщо на 5 — 6-ту добу після травми відносна концентрація карбонільних груп білків перевищувала 15,86 мкмоль/г білка, ризик летального наслідку у 26,67 рази вищий, ніж за концентрації цього показника, меншої, ніж критичне значення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Политравма: хирургия, травматология, анестезиология, интенсивная терапия / Ф. С. Глумчер, П. Д. Фомин, Е. Г. Педаченко [и др.]. — К.: ВСИ Медицина, 2012. — 736 с.
2. Extracorporeal lung support in trauma patients with severe chest injury and acute lung failure: a 10-year institutional experience / M. Ried, T. Bein, A. Philipp [et al.] // Crit. Care. — 2013. — Vol. 17, N 3. — P. 110.
3. A review of metabolic staging in severely injured patients / M. Aller, J. Arias, A. Alonso—Poza [et al.] // Scand. J. Trauma, Resusc. Emerg. Med. — 2010. — Vol. 18. — P. 27.
4. Соколов В. А. Множественные и сочетанные травмы / В. А. Соколов. — М.: ГЭОТАР—Медиа, 2006. — 516 с.
5. Keel M. Pathophysiology of polytrauma / M. Keel, O. Trentz // Injury. — 2005. — Vol. 36, N 6. — P. 691 — 709.
6. Прогнозування перебігу травматичної хвороби у постраждалих з закритою поєднаною абдомінальною травмою як основний критерій для застосування тактики етапного хірургічного втручання / Я. Л. Заруцький, В. М. Денисенко, І. Р. Трутяк [та ін.] // Клініч. хірургія. — 2011. — № 1. — С. 66 — 68.
7. Pathak M. N. Damage control philosophy in polytrauma / M. N. Pathak // MJAFI. — 2010. — Vol. 66. — P. 347 — 349.
8. Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы организма и уровня перекисного окисления липидов: метод. рекомендации для докторов, аспирантов, магистров, исполнителей НИР / Н. Г. Щербань, Т. В. Горбач, Н. Р. Гусева [и др.]. — Х., 2004. — 36 с.
9. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов [и др.] // Вопр. мед. химии. — 1995. — Т. 41, № 1. — С. 24 — 26.
10. Объективная оценка тяжести травм: учеб. пособие / Е. К. Гуманенко, В. В. Бояринцев, Т. Ю. Супрун [и др.]. — СПб., 1999. — 111 с.
11. Уловицина Т. И. Методы определения индивидуальных белков / Т. И. Уловицина. — Красноярск, 1991. — 384 с.