

## МЕТАБОЛІЧНА ІНТОКСИКАЦІЯ ПРИ ТЕРМІЧНІЙ ТРАВМІ

О. М. Коваленко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

## METABOLIC INTOXICATION IN THERMIC TRAUMA

O. M. Kovalenko

Оксидантний стрес є невід'ємним патологічним ланцюгом ОХ [1, 2]. Деякі продукти нормальних метаболічних процесів в клітинах мають окисні властивості. Основне місце посідають активні форми кисню (АФК). В організмі людини після травми та виникнення системного запалення АФК утворюють активовані поліморфноядерні (нейтрофільні гранулоцити) і мононуклеарні (макрофаги, моноцити) фагоцити під час так званого "респіраторного вибуху" [3]. Надмірне утворення АФК зумовлює інтенсифікацію перекисного окиснення ліпідів і білків, що є не тільки пусковим механізмом патологічних процесів, а й найбільш раннім маркером оксидантного стресу. При модифікації білкових молекул під впливом АФК у бічних ланцюгах амінокислот утворюються додаткові карбонільні групи. Вважають, що деструкція білків є більш надійним маркером окиснювального пошкодження тканин, ніж ліпідів, оскільки ОМБ стабільніші у порівнянні з пероксидами ліпідів, які під дією пероксидази та низькомолекулярних антиоксидантів швидко метаболізуються [4, 5]. При патологічних станах, що супроводжуються стимуляцією симпатoadrenalової системи, неспецифічним ланцюгом патогенезу є карбонільний стрес. Між оксидантним і карбонільним стресом встановлений причинно-наслідковий зв'язок [6]. Внаслідок цього карбонільний стрес відзначає роль неспецифічної ланки патогенезу ОХ.

Інтенсивну терапію і раннє хірургічне втручання застосовують як неспецифічну терапію карбонільного та оксидантного стресу в комплексі з препаратами специфічного лікування [7, 8]. Захист клітин забез-

### Реферат

У 76 потерпілих з глибокими і поверхневими опіками площею від 3 до 65% поверхні тіла віком від 5 до 16 років вивчений вплив раннього хірургічного лікування на тяжкість метаболічної інтоксикації за вмістом карбонільних груп окисномодифікованих білків (ОМБ) у сироватці крові і церулоплазмину (ЦП), що вважали інтегральним експрес-показником стану антиоксидантної системи організму. Зміни цих показників при опіковій хворобі (ОХ) середньої тяжкості свідчили про достатньо компенсовану реакцію організму; тяжкої і вкрай тяжкої — відзначали дефіцит антиоксидантного захисту організму; у стадіях токсемії і септикотоксемії — виснаження оксидантних резервів організму і загрозу виникнення септичних ускладнень. Виконання раннього хірургічного втручання забезпечило утримання вмісту ЦП в стадіях токсемії та септикотоксемії на рівні показника у здорових осіб, полегшення перебігу ОХ, відсутність критичної метаболічної інтоксикації та карбонільного стресу, зменшення частоти септичних ускладнень в 1,5 разу.

**Ключові слова:** опікова хвороба; карбонільний стрес; окисномодифіковані білки; церулоплазмин; раннє хірургічне лікування.

### Abstract

In 76 injured persons with deep and superficial burns, having area from 3 to 65% of the total body surface and ageing 5—16 yrs old, there was investigated the impact of early surgical treatment on the metabolic intoxication severity in accordance to content of the oxidatively modified proteins carbonyl groups in the blood serum, and of a ceruloplasmin, what was considered as integral express-index of the organism antioxidant system state. Changes of these indices in ambustial disease of middle severity have witnessed a sufficiently compensated reaction of organism: of severe and extremely severe one — there were noted a deficiency of the organism antioxidant defense; and in stages of toxemia and septicotoxemia — attrition of the organism oxidant reserves and danger of the septic complications occurrence. Conduction of early surgical intervention have guaranteed maintenance of a ceruloplasmin content in stages of toxemia and septicotoxemia on the level of healthy persons, relief of the ambustial disease course, absence of critical metabolic intoxication and carbonyl stress, reduction of the septic complications rate in 1.5 times.

**Key words:** ambustial disease; carbonyl stress; oxidatively modified proteins; ceruloplasmin; early surgical treatment.

печує ендогенна антиоксидантна система організму, яка поділена на ферментну (супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, каталаза тощо) та неферментну, представлену макромолекулярними неферментними (ЦП та його аналоги) і низькомолекулярними (відновлений глутатіон, альфа-токоферол, аскорбінова кислота) компонентами [2].

Метаболічна інтоксикація у потерпілих при опіках характеризується тяжкістю і тривалістю. Гіперпродукція вільних радикалів на тлі раннього хірургічного лікування поступово зменшується, проте, по-

мірно підвищена до 35—ї доби у тяжко хворих, що відображає адаптивність запальної реакції [9, 10]. Встановлено, що рівень ЦП у сироватці крові як білка гострої фази змінюється при гострому запаленні і процесах, що супроводжуються деструктивними й некротичними змінами у тканинах.

ЦП має антиоксидантні властивості і здатний руйнувати супероксидні радикали кисню. Рівень ЦП є важливим показником стану антиоксидантної системи позаклітинного сектора і свідчить про ступінь її порушення у потерпілих при опіках,

за тяжкої гіпоксії в ранньому періоді шоку [11, 12].

Динаміка показників ОМБ і ЦП може бути використана для оцінки ефективності впливу оперативного лікування хворих за поширених опіків на карбонільний стрес.

Мета роботи — вивчення можливості впливу раннього хірургічного лікування на метаболічну інтоксикацію у потерпілих при термічній травмі.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 76 потерпілих з глибокими і поверхневими опіками площею від 3 до 65% поверхні тіла віком від 5 до 16 років, яких лікували у відділенні інтенсивної терапії Центру термічних уражень і пластичної хірургії Київської міської клінічної лікарні № 2 у 2008 — 2014 рр. Залежно від строків госпіталізації, стану опікових ран, способів видалення вогнищ некрозу хворі розподілені на дві групи. До основної групи включені 43 (56,6%) хворих, госпіталізованих у строки до 1 доби після травми, з них 94% — до 3 год. Хворі оперовані за розробленими програмами раннього хірургічного лікування шляхом висічення некротизованих тканин у стані неповної ресусцитації, одночасно здійснено аутодермопластику (АДП) або тимчасове закриття ран заміниками шкіри з подальшою АДП. Групу порівняння склали 33 (43,4%) хворих, з них 30% — госпіталізовані у строки від 12 до 24 год після травми, решта — через 2 — 9 діб. Через затримку на етапах госпіталізації, недостатнє надання першої допомоги у цих хворих змінився перебіг ранового процесу. Хірургічне лікування їм проводили після повного виведення з стану шоку або стабілізації загального стану і ранового процесу. Застосовували відстрочене видалення некротизованих тканин або загальноприйнятту тактику підготовки гранулюючих ран з подальшим виконанням АДП.

Хворі обох груп зіставні за статтю, площею та глибиною ураження, етіологією опікової травми. Основним термічним агентом був окріп.

Тяжкість ОХ визначали з використанням інтегрального показника — індексу тяжкості ураження (ІТУ). Залежно від величини ІТУ виділяли ОХ середньої тяжкості (ІТУ менше 50 од.), тяжку (ІТУ 50 — 80 од.) і вкрай тяжку (ІТУ понад 80 од.). Показники гомеостазу у постраждалих досліджували в динаміці: на 2 — 3-тю добу після травми — у стадії опікового шоку, на 8 — 10-ту добу — у стадії гострої опікової токсемії, на 19 — 21-шу добу — у стадії септикотоксемії.

Під час дослідження вивчали вплив раннього хірургічного лікування потерпілих з опіками на тяжкість метаболічної інтоксикації. Для оцінки окисного і карбонільного ушкодження різних компонентів клітин при ОХ визначали ступінь окиснення білків. Визначали вміст продуктів ОМБ у плазмі крові за кількістю карбонільних груп, що утворювались після взаємодії АФК з залишками амінокислот гістидину, аргініну, лізину, проліну. Аналіз проводили за даними спектрофотометрії з використанням 2,4-динітро-фенілгідразину. Біохімічне дослідження вмісту ЦП у сироватці крові проводили за методом Ревіна [13].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У сироватці крові здорових донорів виявляли певну кількість карбонільних груп, що свідчило про перебіг процесів ОМБ за фізіологічних умов.

На 2 — 3-тю добу після травми у пацієнтів при ОХ середньої тяжкості встановлено збільшення вмісту карбонільних груп у сироватці крові у порівнянні з таким у здорових осіб. Застосування раннього хірургічного лікування забезпечило зменшення вмісту продуктів ОМБ у хворих основної групи вже на 8 — 10-ту добу після травми з подальшим його зменшенням на 19 — 21-шу добу до показника у здорових осіб. У хворих групи порівняння спостерігали тенденцію до підвищення рівня продуктів ОМБ в стадії гострої опікової токсемії та септикотоксемії.

У сироватці крові хворих при ІТУ 50 — 80 од. на 2 — 3-тю добу після

травми виявлене збільшення вмісту продуктів ОМБ в 1,4 разу у порівнянні з таким у здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

В стадії токсемії відзначали ще більше підвищення рівня продуктів ОМБ: у хворих основної групи — в 1,7 разу, в групі порівняння — в 1,8 разу у порівнянні з таким у стадії шоку ( $p < 0,05$ ). Застосування раннього хірургічного лікування хворих основної групи дозволило до 19 — 21-ої доби після травми видалити весь некротизований струп, що сприяло зменшенню показників карбонільного стресу і рівня продуктів ОМБ. У хворих групи порівняння самостійна секвестрація вогнищ некрозу в стадії септикотоксемії зумовила збільшення тяжкості інтоксикації та вмісту продуктів ОМБ у 2,4 разу відносно такого у стадії шоку, що перевищувало показники в основній групі ( $p < 0,05$ ).

При вивченні вмісту продуктів ОМБ у сироватці крові потерпілих за вкрай тяжкої ОХ (ІТУ понад 80 од.) відзначене його збільшення на всіх стадіях ОХ, на 2 — 3-тю добу після травми в стадії шоку у хворих обох груп в 1,6 разу у порівнянні з таким у здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Загальний стан хворих в стадії токсемії погіршувався, прогресували симптоми тяжкого ендотоксикозу і карбонільного стресу, відповідно, підвищувався рівень продуктів ОМБ: у дітей основної групи — в 1,6 разу, групи порівняння — в 1,7 разу у порівнянні з таким у стадії шоку ( $p < 0,05$ ). В стадії септикотоксемії спостерігали ще більше підвищення рівня продуктів ОМБ: у дітей основної групи — у 2 рази, групи порівняння — у 2,4 разу у порівнянні з таким у стадії шоку ( $p < 0,05$ ).

Велика кількість продуктів ОМБ в організмі є не тільки одним з пускових механізмів патологічних процесів, а й маркером тяжкості карбонільного стресу. Результати дослідження свідчать про достовірне збільшення вмісту продуктів ОМБ у сироватці крові хворих обох груп у порівнянні з таким у здорових осіб. При цьому чітко простежувалася динаміка збільшення показника залежно від тяжкості ОХ. Зміни вмісту продуктів ОМБ у сироватці крові є

точним маркером оцінки пошкоджувального впливу вільнорадикальних процесів, особливо у тяжко і вкрай тяжко хворих. У дітей за тяжкої ОХ активація вільнорадикальних процесів спричиняла структурно—метаболічні розлади як мембранозв'язаних, так і розчинних білків. Під впливом вільнорадикальних процесів вони модифікувалися і змінювали структурні властивості, а збільшення їх кількості зумовлювало карбонільний стрес. Вміст продуктів ОМБ у сироватці крові дітей групи порівняння перевищував такий у дітей основної групи за тяжкої ОХ на 40%. Застосування раннього хірургічного лікування забезпечило зменшення вмісту продуктів ОМБ у дітей за ОХ середньої тяжкості на 19—21—шу добу після травми до такого у здорових осіб; за тяжкої ОХ — припинило збільшення цього показника на рівні такого у стадії токсемії; за вкрай тяжкої ОХ — сприяло зменшенню вмісту продуктів ОМБ відносно такого в групі порівняння ( $p < 0,05$ ).

Рівень ЦП є важливим показником стану антиоксидантної системи позаклітинного сектора і свідчить про вираженість її порушення у потерпілих з опіками за тяжкої гіпоксії в ранньому шоківому періоді [11, 12]. Для оцінки активності антиоксидантного захисту вивчали рівень ЦП у плазмі крові.

За даними дослідження, в стадії шоку на 2—3—тю добу після травми у дітей основної групи за ОХ середньої тяжкості рівень ЦП підвищувався. В стадіях токсемії та септикотоксемії у цих хворих спостерігали тенденцію до зменшення вмісту ЦП у порівнянні з таким у стадії опікового шоку ( $p < 0,05$ ). Протягом періоду опікового шоку у хворих основної групи за ІТУ 50—80 од. спостерігали підвищення рівня ЦП; у подальшому — в стадіях токсемії та септикотоксемії — зниження до такого у здорових осіб. У хворих групи порівняння виявляли значне зниження рівня ЦП у стадії септикотоксемії — у 2,3 разу відносно такого у стадії шоку.

Таким чином, у дітей основної групи за тяжкої ОХ застосування

раннього хірургічного лікування забезпечило збереження антиоксидантного захисту на рівні такого у здорових осіб, що дозволило уникнути формування поліорганної недостатності і септичних ускладнень.

Низький рівень ЦП у дітей за вкрай тяжкої ОХ в перші години після травми змінювався його значним підвищенням на 2—3—тю добу у хворих основної групи і групи порівняння в 2,7 разу відносно показника у здорових осіб з подальшим значним зниженням в стадіях токсемії та септикотоксемії ( $p < 0,05$ ). Підвищення рівня ЦП у стадії шоку пов'язане з збільшенням його синтезу в печінці як одного з основних антиоксидантів організму (а також білка гострої фази), який найбільшою мірою визначає загальну активність антиоксидантної системи плазми крові. В стадії токсемії відзначене зменшення вмісту ЦП у хворих основної групи, у хворих групи порівняння — ще більше зменшення відносно такого у стадії шоку ( $p < 0,05$ ). Застосування раннього хірургічного лікування забезпечило збереження вмісту ЦП в стадіях токсемії та септикотоксемії на рівні показника у здорових осіб. У хворих групи порівняння спостерігали значне зниження рівня ЦП.

У дітей за ОХ виявлене пригнічення системи антиоксидантного захисту, ступінь якого залежав від стадії захворювання і ступеня тяжкості патологічного процесу, а також строків виконання хірургічного втручання. Рівень ЦП при травмі середньої тяжкості змінювався незначно в усі періоди ОХ, це свідчило про достатньо компенсовану реакцію організму. У дітей за тяжкої та вкрай тяжкої ОХ на тлі високого рівня продуктів ОМБ спостерігали дефіцит показників системи антиоксидантного захисту організму.

Поступове зменшення вмісту ЦП в плазмі крові дітей при ОХ зумовлене виснаженням цієї ланки системи антиоксидантного захисту. У постраждалих за тяжкої та вкрай тяжкої ОХ відзначали істотне зменшення вмісту ЦП у плазмі крові, що пов'язане з вираженою інтоксикацією організму, недостатньою функцією

печінки та збільшенням споживання ЦП. Критичні зміни системи антиоксидантного захисту виникали при ранньому опіковому сепсисі внаслідок дегенеративно—дистрофічних змін у печінці. Порушення функції печінки в цей період зумовлювало зменшення синтезу гепатоцитами білків гострої фази, в тому числі ЦП. Крім того, дисбаланс прооксидантної та антиоксидантної систем є однією з причин вторинного некрозу тканин у ранах, оскільки саме вільні радикали відіграють важливу роль у патогенезі ексудативно—деструктивних процесів при опіковому запаленні.

В стадії шоку встановлений сильний прямий кореляційний зв'язок між вмістом продуктів ОМБ і ЦП ( $r = 0,9$ ), що свідчило про достатній рівень прооксидантного захисту. В стадіях токсемії та септикотоксемії відзначений сильний обернений кореляційний зв'язок між вмістом ЦП та продуктів ОМБ ( $r = -0,9$ ,  $r = -0,8$ ), що свідчило про виснаження оксидантних резервів організму і загрозу виникнення септичних ускладнень. Зниження рівня ЦП до критичного у вкрай тяжко хворих у стадії септикотоксемії свідчило про високий ризик формування синдрому поліорганної недостатності. Збільшення вмісту ЦП в плазмі крові в стадії опікового шоку пов'язане з компенсаторним споживанням антиоксиданту у відповідь на вільнорадикальне ураження. У хворих групи порівняння при виникненні опікового сепсису з вираженою поліорганною недостатністю паренхіма печінки не здатна до відповідного синтезу ЦП й інших факторів системи антиоксидантного захисту. Проведення раннього хірургічного лікування потерпілих з приводу тяжкої ОХ сприяло зменшенню тяжкості метаболічної інтоксикації. З клінічних ефектів відзначали зменшення частоти легневих ускладнень (респіраторного дистрес синдрому, пневмонії, трахеобронхіту).

## ВИСНОВКИ

1. У ранньому післяшовковому періоді у постраждалих при ОХ виникають метаболічна інтоксикація і

карбонільний стрес, тяжкість яких пропорційна тяжкості травми.

2. Високі показники ОМБ та ЦП корелюють з станом опікової рани

та площею некротизованих тканин.

3. Проведення раннього хірургічного лікування запобігало виникненню критичної метаболічної інтокси-

кації і карбонільного стресу, сприяло полегшенню перебігу ОХ та зменшенню частоти септичних ускладнень в 1,5 разу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Системный анализ метаболического профиля крови пациентов с термической травмой / А. Г. Соловьева, А. К. Мартусевич, С. П. Перетягин, Н. В. Диденко // Актуальные вопросы травматологии: Вестн. РАМН. — 2014. — № 1 — 2. — С. 22 — 25.
2. Ушакова Т. А. Адаптация к ожоговой травме: проблемы и перспективы / Т. А. Ушакова // Комбустиология. — 2009. — № 39.
3. Comparison of oxidative stress & leukocyte activation in patients with severe sepsis & burn injury / D. Muhl, G. Woth, L. Drenkovic [et al.] // Ind. J. Med. Res. — 2011. — N 134. — P. 69 — 78.
4. Окислительная модификация белков плазмы крови у больных в критических состояниях / Г. Я. Рябов, Ю. М. Азизов, С. И. Дорохов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2000. — № 2. — С. 72 — 75.
5. Сухомлин Т. А. Активність вільнорадикальних процесів у легенях щурів в умовах експериментальної опікової хвороби / Т. А. Сухомлин, Л. Г. Нетюхайло // Мир медицины и биологии. — 2012. — Т. 8, № 2. — С. 21 — 25.
6. Давидов В. В. Карбонільний стрес як неспецифічний чинник патогенезу / В. В. Давидов, А. І. Божков // Журн. НАМН України. — 2014. — Т. 20, № 1. — С. 25 — 34.
7. Effects of fluid resuscitation methods on burn trauma—induced oxidative stress / V. Foldi, C. Csontos, L. Bogar [et al.] // J. Burn Care Res. — 2009. — Vol. 30, N 6. — P. 957 — 966.
8. Oxidative stress in critical care medicine / M. E. Bernal, J. Varon, P. Acosta, L. Montagnier // Int. J. Clin. Pract. — 2010. — Vol. 64, N 11. — P. 1480 — 1488.
9. Song J. Hepatic autophagy after severe burn in response to endoplasmic reticulum stress / J. Song, J. de Libero, S. E. Wolf // J. Surg. Res. — 2014. — Vol. 187, N 1. — P. 128 — 133.
10. Horton J. W. Free radicals and lipid peroxidation mediated injury in burn trauma: the role of antioxidant therapy / J. W. Horton // Toxicology. — 2003. — N 189. — P. 75 — 88.
11. Low ceruloplasmin levels during recovery from major burn injury: influence of open wound size and copper supplementation / J. J. Cunningham, M. K. Lydon, R. Emerson, P. R. Hartz // Nutrition. — 1996. — Vol. 12, N 2. — P. 83 — 88.
12. Yarets Y. I. Trien conjugates, schiff bases, and ceruloplasmin concentrations as markers of the onset of the risk of autodermodermoplasty complications / Y. I. Yarets, I. A. Novikova, L. N. Rubanov // Ann. Burns Fire Disast. — 2009. — Vol. 22, N 4. — P. 179 — 184.
13. Камышников В. С. Справочник по клинико—биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. — М.: МедПресс—информ, 2004. — 920 с.

