

Гострофазові показники церулоплазмін та гаптоглобін як прогностичні маркери у пацієнтів з поєднаною травмою грудної клітини

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

Харківський національний медичний університет, кафедра медицини невідкладних станів та анестезіології (завідувач — професор А.А.Хижняк), кафедра біохімії (завідувач — професор В.І.Жуков), Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги імені проф. О.І.Мещанінова (головний лікар — Б.С.Седак)
Харків, Україна

У роботі досліджено зміни концентрації гострофазових показників церулоплазміну та гаптоглобіну у пацієнтів з поєднаною травмою грудної клітини. Встановлена специфічна динаміка досліджуваних показників.

Ключові слова: поєднана травма грудної клітини, церулоплазмін, гаптоглобін.

Вступ

В Україні, як і у світі, травматизм є основною причиною смерті найбільш працездатного контингенту населення у віці до 40 років, а смертність по регіонах України коливається від 12,4 випадка на 10 тис. до 23,5 на 1 тис. населення [7].

На даний час ведеться пошук серед біохімічних маркерів об'єктивних критеріїв тяжкості пошкодження та/або стану пацієнтів, оскільки відомо, що у відповідь на травму розвивається альтерація основних метаболічних шляхів, а саме — посилення процесів глюконеогенезу, глікогенолізу, ліполізу, протеолізу для забезпечення організму енергетичними субстратами. Під впливом цитокінів та стресових гормонів відбувається так звана гострофазова відповідь, що являє собою адаптаційну реакцію у відповідь на отримані пошкодження. Так, підвищення рівнів С-реактивного білка та комплекменту необхідне для обмеження та ліквідації інфекційного процесу; зростання концентрації факторів згортання крові — для попередження кровотечі; інгібітори протеаз запобігають поширенню некрозу внаслідок вивільнення лізосомальних ферментів з пошкоджених тканин [6, 14]. Логічно припустити, що вміст гострофазових показників здатний відображати тяжкість пошкодження організму та/або стан його функціональних систем, а також бути прогно-

стичним маркером виживання та прогнозу перебігу травматичної хвороби [1, 20].

Метою даного дослідження було дослідити динаміку концентрації гострофазових показників церулоплазміну (ЦП) та гаптоглобіну (ГП) у пацієнтів з поєднаною травмою грудної клітини в гострому періоді травматичної хвороби та зв'язок між визначеними лабораторними показниками і показниками тяжкості отриманих пошкоджень та стану пацієнтів протягом лікування.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 17 пацієнтів чоловічої статі віком від 30 до 56 років з поєднаною травмою грудної клітини на 1-2, 3-4, 5-6 добу після травми, що знаходились у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) для хворих з поєднаною травмою Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги імені проф. О.І.Мещанінова (табл. 1). Для дослідження обирались пацієнти з поєднаною тупою травмою грудної клітки за наявності внутрішньогрудних об'ємів, забою легень, серця, пошкодження кісткового каркасу грудної клітини. Найчастіше травма грудної клітини поєднувалась із черепно-мозковою травмою (n=11, 58,8%). За етіологією переважали ДТП — 10 випадків, кататравма — 7. Тяжкість пошкоджен-

Таблиця 1

Характеристика груп пацієнтів

	Вижили (n=9)	Загинули (n=8)	
Вік, роки	42,6±9,71	44,3±11,32	p>0,05
Маса, кг	80±9,09	74,5±4,43	p>0,05
Зріст, см	174,5±4,43	174,7±4,99	p>0,05
Тяжкість травматичного пошкодження ISS, бали	22,7±6,5	40,6±14,5	p<0,05
Тяжкість стану на момент госпіталізації RTS, бали	7,49±0,55	6,35±1,03	p<0,05
Оцінка прогнозу виживання TRISS, бали	0,96±0,03	0,65±0,12	p<0,01
Тяжкість стану протягом лікування, ВПХ-СГ, бали	29,75±7,18	48±2,83	p<0,01
Тяжкість пошкодження легень за шкалою LIS, бали	0,68±0,24	1,31±0,58	p<0,05
Альвеоларно-артеріальна різниця за киснем (A-a DO ₂)	60,63±42,28	184,25±96,15	p<0,01
Травма голови та шиї за AIS, бали	2±1,14 (n=6)	3,75±1,89 (n=5)	p>0,05
Травма лица за AIS, бали	(n=0)	1±0 (n=1)	–
Травма грудної клітини за AIS, бали	3,6±0,5 (n=9)	3,8±0,4 (n=8)	p>0,05
Травма живота за AIS, бали	2±1,14 (n=4)	2,66±1,15 (n=3)	p>0,05
Скелетна травма за AIS, бали	1,5±0,57 (n=3)	2,33±1,15 (n=3)	p>0,05
Травма зовнішніх покривів за AIS, бали	1±0 (n=7)	1±0 (n=6)	p>0,05
Тривалість перебування у ВІТ, дні	9,85±6,7	8,5±6,5	p>0,05

ня оцінювали за шкалою ISS (Injury severity score), тяжкість стану пацієнтів у момент госпіталізації — за шкалою RTS (Revised trauma score), а протягом періоду лікування — ВПХ-СГ [2]. Оцінку пошкодження легень здійснювали за шкалою LIS (Lung injury scale) [17]. Усі пацієнти отримували інтенсивну інфузійно-трансфузійну терапію, знеболюючу та протизапальну терапію, профілактику стресових виразок шлунково-кишкового тракту, антибіотикотерапію та метаболічну терапію відповідно до тяжкості отриманих пошкоджень та загального стану. Контрольну групу склали 5 практично здорових чоловіків тієї ж вікової групи, госпіталізовані у відділення політравми для видалення металокопункцій.

Церулоплазмін визначали спектрофотометричним методом Равіна [5], гаптоглобін — риваноловим методом [5] у венозній крові пацієнтів. Загальний білок визначали біуретовим методом [5] для перерахунку абсолютних концентрацій вищезгаданих показників у відносні. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Office Excel 2002. Дані представлені у вигляді «середнє арифметичне ± стандартна помилка». Достовірність різниці між двома групами визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. В якості критерію статистичної достовірності було прийнято значення p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Спостерігаються спільні та відмінні риси динаміки вмісту ЦП у пацієнтів, що видужали, та у тих, котрі загинули (табл. 2). У групі всіх пацієнтів спостерігається достовірне зниження абсолютної концентрації ЦП у сироватці крові на 1-2 добу після травми на 11,3% та на 3-4 добу

— на 7,8% порівняно з групою донорів (p<0,05 в обох випадках). Подібна динаміка наявна і в групі пацієнтів, що загинули. Спостерігається зниження абсолютної концентрації ЦП на 1-2 добу на 19,6% порівняно з контрольною групою (p<0,05) та на 18% порівняно з групою пацієнтів, що одужали (p<0,05). Унаслідок травми спостерігається зниження концентрації ЦП через зміну гомеостазу, що призводить до зниження оксидантної активності ЦП. Деяку частку вносить і доведений факт, що в посттравматичному періоді синтезується ЦП з недостатньою кількістю міді у своєму складі [12]. Правильність визначення концентрації ЦП визначалась вибором оксидантного методу, оскільки інші методики для визначення його концентрації (наприклад, імуноферментні) можуть давати помилку за рахунок взаємодії з біологічно неактивними апоформами ЦП [15].

У зразках плазми крові пацієнтів, котрі вижили, не спостерігається достовірних відмінностей абсолютної концентрації ЦП порівняно з групою контролю. Таким чином, у пацієнтів, що загинули, спостерігаються більш значні біохімічні зрушення, які є основною причиною розвитку інтоксикації. Відомо, що ЦП притаманні антиоксидантні властивості [3]. Порушується і гомеостаз мікроелементів, зокрема міді [12], а внаслідок зниження ферооксидантної активності — і заліза, що також призводить до альтерації вільнорадикального метаболізму [14]. Відома здатність вільних іонів міді активувати синтазу оксиду азоту II типу, що детермінує прозапальні властивості міді [10]. Крім того ЦП має здатність нейтралізувати оксид азоту, перетворюючи в нітрит-аніон [19], а також інгібувати активність ендотеліальної синтази оксиду азоту [9].

Нами виявлено сильний кореляційний зв'язок між абсолютною концентрацією ЦП

Абсолютна концентрація гострофазових показників

	ЦЕРУЛОПЛАЗМІН (мг/л)		
	У всіх пацієнтів	Вижили	Загинули
Контроль	315,45±15,03	-	-
1-2 доба	279,73±47,38*	309,44±27,29	253,6±55,55*†
3-4 доба	290,79±23,64*	292,08±24,01	288,99±25,8
5-6 доба	309,22±23,81	311,08±27,87	304,57±15,23
У середньому протягом періоду спостереження	291,85±33,86*	302,36±25,98	277,83±38,97*
	ГАПТОГЛОБІН (мг/л)		
	У всіх пацієнтів	Вижили	Загинули
Контроль	0,84±0,05	-	-
1-2 доба	0,791±0,088	0,766±0,098	0,836±0,071
3-4 доба	0,779±0,062*	0,788±0,079	0,766±0,029*
5-6 доба	0,802±0,089	0,793±0,105	0,822±0,048
У середньому протягом періоду спостереження	0,788±0,076	0,784±0,087*	0,794±0,061

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з групою контролю; † — $p < 0,05$ порівняно з групою пацієнтів, що вижили.

на 1-2 та 5-6 добу та кількістю балів за шкалою RTS ($r=0,689$ та $r=0,626$; $p < 0,05$ в обох випадках). На 1-2 добу встановлено зв'язок з імовірністю виживання пацієнтів за шкалою TRISS ($r=0,727$; $p < 0,05$). Виявлено залежність між абсолютною концентрацією ЦП та об'єктивною оцінкою стану пацієнтів протягом лікування за шкалою ВПХ-СГ ($r=-0,608$; $p < 0,05$).

Дещо інакше виглядають зміни відносної концентрації ЦП. Виявлено достовірне підвищення середньої відносної концентрації ЦП за весь період спостереження як у всій групі пацієнтів, що видужали, так і в усіх пацієнтів з летальними наслідками порівняно з контролем, а саме на 35% та 50,9% відповідно ($p < 0,01$ в обох випадках).

Спостерігаються відмінності і в динаміці (рис. 1). У групі пацієнтів, що видужали, спостерігається підвищення відносної концентрації ЦП, що досягає максимального значення на 3-4 добу (підвищення на 38,4% порівняно з контрольною групою, $p < 0,01$) та деяке зниження на 5-6 добу до рівня 27,8% вище норми ($p < 0,05$). Підвищення відносної концентрації ЦП відбувається для підтримки життєздатності пацієнтів у період відновлення порушених функцій [6, 14]. Цей висновок можна зробити і на основі даних про імунomodуючі властивості ЦП, вплив на фагоцитарну активність моноцитів та мітогеніндуковану проліферацію лімфоцитів і продукцію цитомединів мононуклеарами крові [4].

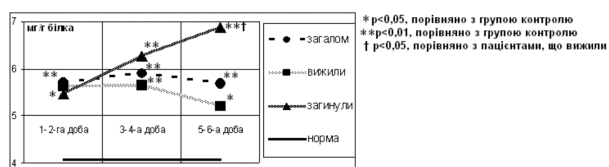


Рис. 1. Відносна концентрація церулоплазміну.

У пацієнтів, що загинули, спостерігається стійке підвищення відносної концентрації ЦП протягом усього періоду спостереження. Так, на 1-2 добу даний показник достовірно зростає на 33,9% ($p < 0,05$), на 3-4 добу — на 53,8%, а на 5-6 добу — на 68,6% порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$ в обох випадках). Крім того, на 5-6 добу відносна концентрація ЦП зростає на 31,9% порівняно з групою пацієнтів, що видужали ($p < 0,05$). Таку різноспрямовану динаміку можна пояснити продовженням гострофазової відповіді на відміну від пацієнтів, що видужали [20].

Виявлено достовірний зв'язок між відносною концентрацією ЦП на 3-4 добу та тяжкістю стану пацієнтів у момент госпіталізації за шкалою RTS ($r=-0,613$; $p < 0,05$). Зафіксовано зв'язок між відносною концентрацією ЦП на 5-6 добу та оцінкою тяжкості травматичних пошкоджень ISS ($r=0,869$; $p < 0,01$), а також імовірністю виживання пацієнтів за шкалою TRISS ($r=-0,686$; $p < 0,05$).

Вивчення динаміки концентрації ГП (табл. 2) показали, що в усіх пацієнтів вже на 1-2 добу після травми спостерігається зниження абсолютної концентрації даного показника, а на 3-4 добу рівень зниження досягає 7,3% порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). На 5-6 добу виявлена тенденція до наближення абсолютної концентрації ГП до норми. Спостерігається достовірне зниження середнього значення даного

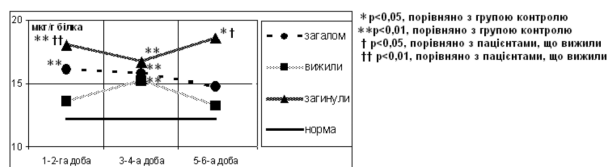


Рис. 2. Відносна концентрація гаптоглобіну.

показника протягом усього періоду спостереження у групі пацієнтів, що видужали, на 6,6% порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). У групі пацієнтів, що загинули, абсолютна концентрація ГП знижується на 3-4 добу на 8,7% відносно групи контролю ($p < 0,05$). Таку динаміку можна пояснити розвитком катаболічних процесів, адже максимум інтоксикації припадає саме на 3-4 добу після травми [6, 12, 14]. У цей же термін досягає розпаду процес лізису гематом, а основною функцією ГП є зв'язування і транспорт вільного гемоглобіну до клітин ретикулоендотеліальної системи [11].

Нами встановлений кореляційний зв'язок абсолютної концентрації ГП в плазмі крові пацієнтів на 5-6 добу з кількістю балів за шкалою RTS ($r = 0,785$; $p < 0,01$).

Інакше виглядають показники відносної концентрації ГП (рис. 2). На 1-2 добу в усіх пацієнтів спостерігається достовірне підвищення відносної концентрації ГП на 31,9%, а на 3-4 добу — на 29,5% відносно контрольної групи ($p < 0,01$ в обох випадках). На 5-6 добу спостерігається тенденція до повернення даного показника до норми. Подібна тенденція й у пацієнтів, що видужали, з достовірним підвищенням даного показника на 3-4 добу після травми на 24,5% від рівня норми ($p < 0,01$). У групі ж пацієнтів, що загинули, усі дані є достовірними відносно контрольної групи. Існують відмінності динаміки у групі пацієнтів, що вижили. Так, спостерігається підвищення відносної концентрації ГП на 47,7% порівняно з групою контролю на 1-2 добу та на 36,7% на 3-4 добу ($p < 0,01$ в обох випадках). На 5-6 добу даний показник зростає на 52,4% відносно рівня норми ($p < 0,05$), що можна пояснити більш тяжким та тривалим розвитком процесів інтоксикації у групі пацієнтів, що загинули [12, 14]. Посилення синтезу ГП пояснюється його функціональною роллю [6], а також встановленими імунотулюючими властивостями [11]. Відомо, що ГП здатний стимулювати проліферацію та функціональну диференціацію Т- і В-лімфоцитів у відповідь на антигенну стимуляцію [13], яка, в першу чергу, відбувається на 1-2 добу після травми в результаті пошкодження тканин [14]. Комплекс гемоглобін-гаптоглобін здатний зв'язувати оксид азоту, а отже, і зменшувати його токсичний ефект [8]. Крім того цей комплекс володіє пероксидазною активністю, що зумовлює антиоксидантні властивості [3].

У пацієнтів, що загинули, спостерігається достовірна різниця між відносними концентраціями ГП відносно пацієнтів, що видужали. Так, на 1-2 добу ця різниця складає 32,3% ($p < 0,01$), а на 5-6 — 40,7% ($p < 0,05$), що також

пояснюється більш напруженим розвитком гострофазової реакції [20].

Нами встановлено залежність між відотною концентрацією ГП на 3-4 добу і тяжкістю стану пацієнтів у момент госпіталізації за шкалою RTS ($r = -0,713$; $p < 0,05$). Спостерігається сильний зв'язок з тяжкістю травматичних пошкоджень за шкалою ISS на 1-2 та 5-6 добу ($r = 0,842$; $p < 0,01$ та $r = 0,816$; $p < 0,01$ відповідно). Виявлено зв'язок з імовірністю виживання пацієнтів за шкалою TRISS на 3-4 та 5-6 добу після травми ($r = -0,609$; $p < 0,05$ та $r = -0,734$; $p < 0,05$ відповідно). Зв'язок відносної концентрації ГП з тяжкістю стану пацієнтів протягом лікування за шкалою ВПХ-СГ складає $r = 0,683$; $p < 0,05$.

У середньому за весь період спостереження у пацієнтів, що загинули, спостерігається підвищення відносної концентрації ГП від контрольного значення на 44,1% та 23,9% відносно середнього значення у групі пацієнтів, що вижили ($p < 0,01$ в обох випадках).

Зміни абсолютної концентрації досліджуваних показників можна пояснити їх інактивацією внаслідок дисбалансу гомеостазу (гіповолемія, ацидоз, дисбаланс іонів, перерозподіл у складі білків і т.п.) [12, 20]. Відомо, що під час оксидативного стресу відбувається нітрування/нітрузування білків унаслідок надмірного синтезу оксиду азоту, що, в свою чергу, призводить до конформаційних перетворень білків та втрати функцій [16]. Не слід також забувати і про вплив терапії, оскільки інфузійні розчини призводять до гемодилуції і зниження абсолютної концентрації білків. Трансфузійна терапія теж вносить свій вклад в зміни гомеостазу, оскільки склад білків консервованих препаратів крові змінюється в залежності від терміну їх зберігання [18].

Висновки

1. У пацієнтів з поєднаною травмою грудної клітини спостерігається зниження абсолютної концентрації церулоплазміну та гаптоглобіну, причому максимум зниження церулоплазміну виникає на 1-2 добу після травми, а гаптоглобіну — на 3-4.
2. У ранньому посттравматичному періоді більш значне зниження абсолютної концентрації церулоплазміну, ніж гаптоглобіну, відносно норми свідчить на користь можливого летального завершення травматичної хвороби, тоді як більш значне зниження гаптоглобіну порівняно з церулоплазміном відносно норми, навпаки — хороша прогностична ознака.
3. Зміни абсолютної концентрації вищезгаданих гострофазових показників тим більш виражені, чим більше виражені процеси порушення фізіологічних функцій і загального стану пацієнтів протягом усього періоду спостереження.

4. У гострому періоді травматичної хвороби спостерігається активація синтезу досліджуваних білків вже з перших днів розвитку травматичної хвороби, причому на 3-4 добу активність синтетичних процесів тим вища, чим у тяжчому стані були госпіталізовані пацієнти, а на 1-2 та 5-6 добу — прямо пропорційно залежала від тяжкості травматичних пошкоджень.

5. У пацієнтів, що загинули, спостерігаються більш значні та тривалі відхилення досліджуваних гострофазових показників від норми порівняно з пацієнтами, котрі одужали. Це доводить доцільність включення даних маркерів у комплексні шкали оцінки тяжкості стану та прогнозу щодо виживання і перебігу травматичної хвороби у пацієнтів з поєднаною травмою грудної клітини.

Література

1. Бердюгина О.В., Бердюгин К.А. Использование лабораторных тестов в оценке воспалительной реакции // *Фундаментальные исследования*. — 2004. — №4. — С. 103-104.
2. Гуманенко Е.К., Бояринцев В.В., Супрун Т.Ю., Ляшедько П.П. Объективная оценка тяжести травм. — С.-Пб., 1999. — 110 с.
3. Ляликов С.А., Гаврилик Л.Л., Ровбуль Т.И. и соавт. Антиоксидантная активность белков острой фазы у детей в зависимости от йодной обеспеченности // *Цитокины и воспаление*. — 2004. — Т.3, №4. — С. 36-41.
4. Медведский М.А., Захарова Е.Т., Шавловский М.М. Церулоплазмин: влияние на функции нейтрофилов, пролиферацию лимфоцитов и продукцию цитокинов мононуклеарами крови человека *in vitro* // *Мед. иммунол.* — 2001. — Т.3, №2. — С. 128-129.
5. Уловицина Т.И. Методы определения индивидуальных белков. — Красноярск, 1991. — С. 384.
6. Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Мясоедов В.В., Завгородний И.В. Клиническая биохимия. — М.: Триада-Х, 2002. — 496 с.
7. Шалимов А.А., Белый В.Л., Гайко Г.В. и соавт. Проблема політравми в Україні. Політравма — сучасна концепція надання медичної допомоги. — 2002. — С. 5-8.
8. Azarov I., He X., Jeffers A. et al. Rate of nitric oxide scavenging by hemoglobin bound to haptoglobin // *Nitric Oxide*. — 2008. — Vol. 18. — P. 296-302.
9. Bianchini A., Musci G., Calabrese L. Inhibition of endothelial nitric-oxide synthase by ceruloplasmin // *The journal of biological chemistry*. — 1999. — Vol. 274, №29. — P. 20265-20270.
10. Cuzzocrea S., Persichini T., Dugo L. et al. Copper induces type II nitric oxide synthase *in vivo* // *Free radical biology & medicine*. — 2003. — Vol. 34. — P. 1253-1262.
11. Dobryszczyka W. Biological functions of haptoglobin — new pieces to an old puzzle // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* — 1997. — Vol. 35. — №9. — P. 647-654.
12. Hallböök T., Hedelin H. Changes in serum copper and serum ceruloplasmin concentration induced by surgical trauma // *Annual Review of Nutrition*. — 2002. — Vol. 22. — P. 439-458.
13. Hunttoon K.M., Wang Y., Eppolito C.A. et al. The acute phase protein haptoglobin regulates host immunity // *J. Leukoc. Biol.* — 2008. — Vol. 84. — P. 170-181.
14. Keel M., Trents O. Pathophysiology of polytrauma // *Injury, Int. J. Care Injured*. — 2005. — Vol. 36. — P. 691-709.
15. Macintyre G., Gutfreund K.S., Wayne Martin W.R. et al. Value of an enzymatic assay for the determination of serum ceruloplasmin // *J. Lab. Clin. Med.* — 2004. — Vol. 144. — P. 294-301.
16. Madhura D.G., Souza J.M., Choi I. et al. Plasma proteins modified by tyrosine nitration in acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* — 2000. — Vol. 278. — P. 961-967.
17. Murray J.F., Matthay M.A., Luce J.M., Flick M.R. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1988. — Vol. 138. — P. 720-723.
18. Nishiyama T., Hanaoka K. Free hemoglobin concentrations in patients receiving massive blood transfusion during emergency surgery for trauma // *Can. J. Anaesth.* — 2000. — Vol.47. — №9. — P. 881-885.
19. Shiva S., Wang X., Ringwood L.A. et al. Ceruloplasmin is a NO oxidase and nitrite synthase that determines endocrine NO homeostasis // *Nat. Chem. Biol.* — 2006. — Vol. 2. — P. 486-493.
20. Yildirim C., Kecek Z., Sozuer E.M. et al. Blood levels of acute phase reactants with traffic accidents // *Soud Lek.* — 2004. — Vol. 49. — №2. — P. 25-29.

А.А.Хижняк, А.Ю.Павленко, А.В.Белецкий, Т.В.Горбач, М.А.Ступницкий. Острофазовые показатели церулоплазмин и гаптоглобин как прогностические маркеры у пациентов с сочетанной травмой грудной клетки. Харьков, Украина.

Ключевые слова: сочетанная травма грудной клетки, церулоплазмин, гаптоглобин.

В работе исследованы изменения концентрации острофазовых показателей церулоплазмина и гаптоглобина у пациентов с сочетанной травмой грудной клетки. Установлена специфическая динамика исследованных показателей.

А.А.Нижняк, А.Ю.Павленко, О.В.Билетский, Т.В.Горбач, М.А.Ступнытский. Acute phase indices ceruloplasmin and haptoglobin as prognostic markers at patients with combined chest trauma. Kharkiv, Ukraine.

Key words: combined chest trauma, ceruloplasmin, haptoglobin.

Changes of acute phase indices ceruloplasmin and haptoglobin were investigated at patients with combined chest trauma. Specific dynamic of investigated indices was determined.

Надійшла до редакції 23.10.2009 р.