

УДК 612.015: 616.747.7-009.12

## ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТОКСЕМИИ В ПРОЦЕССЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННЫХ

**Романенко С.А., Лунева С.Н., Панасенко С.В.**

*ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава РФ, Курган, e-mail: office@ilizarov.ru*

В процессе лечения множественных переломов, на этапах травматической болезни, в плазме и эритроцитах крови исследовали интенсивность свободнорадикального окисления, концентрацию молекул низкой и средней молекулярной массы, активность супероксиддисмутазы. Выявлено, что у больных с множественными повреждениями различной степени тяжести, признаки эндогенной интоксикации присутствуют во всех периодах травматической болезни.

**Ключевые слова:** Множественные переломы, сочетанная травма, травматическая болезнь, тяжесть повреждения, эндогенная интоксикация

## ENDOTOKSEMIYA INDICATORS IN THE COURSE OF A POSTTRAUMATIC PERIOD OF VARYING SEVERITY IN PATIENTS WITH MULTIPLE FRACTURES

**Romanenko S.A., Luneva S.N., Panasenko S.V.**

*Russian Ilizarov Center for «Restorative Traumatology and Orthopedics» Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kurgan, e-mail: office@ilizarov.ru*

We studied intensity of free radical oxidation, concentration of molecules of low and medium molecular weight and superoxide dismutase in plasma and erythrocytes of blood during treatment of patients with multiple fractures at different stages of trauma disease. We found out that in patients with multiple fractures of varying severity signs of endogenous intoxication presents in all periods of disease.

**Keywords:** multiple fractures, combined trauma, pathological processes, injury severity, endogenous intoxication

Проблемы, возникающие при лечении пациентов с политравмой, обусловили необходимость формирования концепции «травматической болезни» (ТБ) [9]. Выявлено, что травма является мощным стрессорным фактором, вызывающим в организме пострадавшего развитие адаптационно-приспособительных реакций, направленных на сохранение гомеостаза или обеспечение нового уровня гомеостатических констант, который бы позволил функционировать организму в создавшейся стрессорной ситуации [4]. Проявления эндогенной интоксикации (ЭИ) весьма длительные, определяются в течение всех периодов травматической болезни и отражают как морфологические аспекты повреждений, состояние реактивности и резистентности организма, так и качество, и объем проводимой медицинской помощи. Система лечения пациентов с политравмой, разработанная в РНЦ «ВТО» имени академика Г.А. Илизарова, включает тактические вопросы, методики остеосинтеза, дополнительные обследования, послеоперационное ведение [5, 11]. Однако влияние этого малотравматичного метода на характер течения травматической болезни, ее патоморфоз, оцениваемый по показателям эндотоксемии, остается не до конца изученным. Цель исследования – проследить динамику показателей эндотоксемии в крови у пациентов с множественными переломами различной степени тяжести

в этапах травматической болезни при использовании чрескостного остеосинтеза по Г.А. Илизарову.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 57 больных (средний возраст  $44,3 \pm 2,7$  лет) с множественными закрытыми переломами костей конечностей. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести травмы по шкале ISS: 1 группа (средний возраст  $48,9 \pm 3,25$ ) – от 9 до 15 баллов; 2 группа (средний возраст  $38,11 \pm 2,72$ ) – от 16 до 24 баллов; 3 группа (средний возраст  $39 \pm 4,47$ ) – от 25 до 44 баллов. Все больные были пролечены с использованием метода чрескостного управляемого остеосинтеза аппаратом Илизарова. В третьей группе при высокой степени тяжести повреждений оперативное лечение проводили по принципам «damage control» с использованием модульной трансформации аппарата Илизарова на втором этапе без какой-либо конверсии остеосинтеза на внутренний.

Обследование проводилось в три этапа: в течение 2–3 недель после травмы (период ранних осложнений ТБ); 2–3 месяцев после травмы (период поздних проявлений ТБ) и свыше 3 месяцев после травмы (восстановительный период ТБ) [9]. Забор венозной крови для биохимических исследований производили путем венопункции натошак.

В качестве количественных маркеров глубины и степени патологического процесса использовали такие интермедиаты перекисного окисления липидов (ПОЛ), как диеновые конъюгаты (ДК), а также один из его конечных продуктов – малоновый диальдегид (МДА). ДК определяли по разности оптической плотности в гептановой фазе между опытной и контрольной пробами при длине волны 232 нм [10], МДА – по реакции с тиобарбитуровой кислотой [10]. Концентра-

цию продуктов перекисного окисления рассчитывали на мг общих липидов сыворотки крови, используя стандартные наборы реактивов фирмы "Lachema" (Чехия). Исследовали зависимость плазменной перекисидации от действия ферментных антиоксидантов эритроцитов крови. Активность фермента антиоксидантной защиты (АОЗ) – супероксиддисмутаза (СОД; КФ. 1.15.1.1) в эритроцитах крови определяли модифицированным методом Nishikimi N. [3]. Анализ среднемoleкулярного пула веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в плазме крови и эритроцитах проводили по методу М.Я. Малаховой [7]. Олигопептидную составляющую среднемoleкулярного пула (ОП) определяли методом Лоури [10]. Отдельно рассчитывалось процентное содержание катаболического пула ВНСММ. Контролем служили значения биохимических показателей плазмы крови 22-х практически здоровых людей (средний возраст  $41,21 \pm 2,15$  лет). Для оценки достоверности различий полученных результатов с контролем использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Достоверность различий между выборками оценивали с помощью W-критерия Вилкоксона для независимых выборок.

### Результаты исследования и их обсуждение

Биохимические изменения в динамике травматической болезни определяются, прежде всего характером, тяжестью и локализацией очага повреждения, а также совокупностью вызванных травмой местных и общих патологических и адаптационных процессов. Изменения показателей системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты являются одними из критериев степени напряжения реакций адаптации. Результаты исследований продуктов свободнорадикального окисления и антиоксидантного фермента СОД у пострадавших с политравмой, в зависимости от клинического определения степени тяжести по шкале ISS, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели ПОЛ-АОЗ в сыворотке крови пациентов с множественными переломами в динамике травматической болезни (ТБ) в зависимости от тяжести травмы по шкале ISS

Периоды травматической болезни (ТБ)	№ группы	Общие липиды (ОЛ), г/л	Диеновые конъюгаты (ДК), нмоль/мг общих липидов	Малоновый диальдегид (МДА), нмоль/мг общих липидов	Супероксиддисмутаза (СОД), мкмнст·10 <sup>9</sup> эр/мин
Контроль		4,65 (3,83; 5,88)	2,23 (0,93; 3,02)	1,34 (0,93; 1,4)	41,57 (36,93; 45,33)
1 этап (период ранних осложнений ТБ)	1	**3,5 (2,5; 4,3)	***4,97 (2,87; 7,62)	1,26 (1,01; 2,64)	32,61 (26,85; 45,41)
	2	**3,35 (2,91; 4,73)	**3,62 (2,68; 6,98)	*1,65 (1,17; 2,2)	37,17 (24,33; 50,92)
	3	*3,88 (2,99; 6,23)	***4,37 (2,8; 5,39)	1,53 (1,13; 1,82)	48,08 (25,82; 54,62)
2 этап (период поздних проявлений ТБ)	1	**3,23 (2,56; 4,5)	***4,95 (3,30; 7,04)	1,41 (1,12; 2,10)	39,42 (35,17; 56,50)
	2	**3,61 (3,23; 5,27)	**3,07 (1,83; 5,2)	1,46 (1,04; 1,81)	46,05 (32,77; 56,50)
	3	***3,08 (2,87; 4,46)	***3,91 (3,09; 4,13)	*2,10 (1,57; 4,11)	63,67 (50,61; 72,47)
3 этап (восстановительный период ТБ)	1	*3,79 (3,09; 4,44)	*4,2 (2,26; 5,18)	**1,69 (1,08; 2,64)	*65,38 (49,53; 69,32)
	2	**3,05 (2,54; 3,81)	**4,22 (2,9; 6)	*2,41 (1,45; 6,12)	37,35 (31,93; 59,54)
	3	3,72 (3,7; 3,75)	*3,83 (3,37; 4,29)	1,62 (1,62; 1,63)	33,62 (27,16; 40,07)

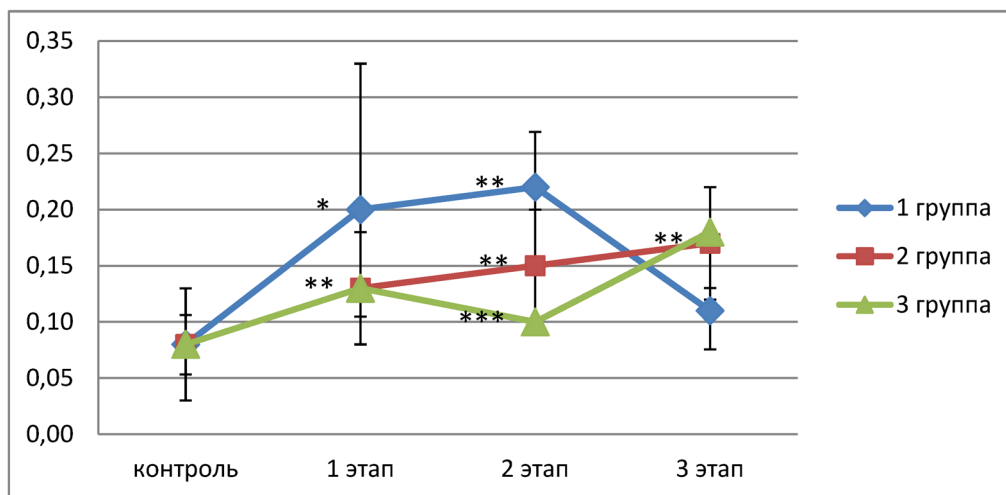
Примечание. В таблице представлены медианы значений и интерквартильный размах признака М (25; 75%); группы пациентов: 1-я менее 16 баллов по ISS; 2-я 16–24 балла по ISS; 3-я более 25 баллов по ISS.; достоверные различия показателей по сравнению с контрольными значениями при уровнях значимости: \*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001.

Анализ данных показал увеличение активности процессов ПОЛ в группах сравнения. На первом этапе отмечалась неодно-

значная динамика изменения конечного продукта ПОЛ – МДА у больных в зависимости от тяжести травмы. Так, рост уровня

МДА на первом этапе во 2 группе был повышен не только относительно контрольных значений данного метаболита ( $p \leq 0,05$ ), но и между группами ( $p \leq 0,01$ ). На втором этапе ТБ уровень МДА возрос относительно контрольных значений у больных третьей группы ( $p \leq 0,05$ ). Необходимо отметить, что в восстановительном периоде концентрация конечного продукта ПОЛ возросла во всех группах независимо от тяжести повреждения. Анализ первичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК) выявил общую тенденцию достоверного повышения перекисидации в плазме крови больных не зависимо от степени тяжести травмы на протяжении всех этапов обследования, что говорит о наличии у пациентов с политравмой системного оксидативного стресса. Возможно, его причина заключается в разной активности и составе субстрата окисления на разных этапах посттравматической реабилитации. Антиоксидантных механизмов оказывается недостаточно, что обуславливает резкое усиление процессов ПОЛ с образованием промежуточных продуктов радикальной природы. В процессе исследования динамики изменения внутриклеточного антиоксиданта супероксиддисмутазы (СОД) мы не отметили значимых изменений его активности от контрольных значений за исключением значительной степени

повышения данного фермента на 57% ( $p < 0,05$ ) у пациентов 1 группы (с более легкой степенью тяжести травмы) в восстановительном периоде. Это свидетельствует о более стабильном состоянии антиоксидантной системы крови по сравнению с пациентами, имеющими повреждения, соотносимые с более высокими показателями степени тяжести травмы по шкале ISS. Для дополнительного исследования полученных результатов динамики соотношения в системе ПОЛ–АОЗ в процессе наблюдения мы использовали интегральный индекс (ИИ), объединяющий показатели в соотношении  $(ДК + МДА)/СОД$  [6] (рисунок). В восстановительном периоде наиболее благоприятное соотношение в системе крови окислитель – антиоксидант наблюдалось у пациентов с более легкой степенью повреждения, так как значение ИИ в первой группе было наиболее приближено к контролю. Однако в период ранних осложнений и поздних проявлений ТБ уровень индекса в системе ПОЛ–АОЗ у данных пациентов был повышен. В целом показатели продуктов перекисного окисления липидов, оставались повышены на протяжении всего периода обследования независимо от тяжести травмы, в то время как активность СОД в основном не отличалась от контрольных значений.



*Интегральный индекс соотношения метаболитов плазмы крови в системе ПОЛ-АОЗ у пациентов с множественными переломами на периодах ТБ в зависимости от тяжести травмы по шкале ISS.*

*Примечание. На графике представлены медианы значений и интерквартильный размах признака М (25; 75%), группы пациентов: 1-я менее 16 баллов по ISS; 2-я 16–24 балла по ISS; 3-я более 25 баллов по ISS.; достоверные различия показателей по сравнению с контрольными значениями (с уровнем значимости \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ )*

Перекисное окисление липидов является компонентом биологической реакции воспаления [12], его инициирует появление эндогенных патогенов, в свою очередь нарушение окислительно-восстановительного баланса приводит к развитию эндотоксикоза, одного из центральных звеньев патогенеза травматической болезни [1]. Появление эндогенных субстанций, веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) и продуктов белкового распада олигопептидов (ОП) характеризует меру метаболического ответа организма на травму. В состав ВНСММ входят конечные продукты обмена в высоких концентрациях, промежуточного и измененного метаболизма. При анализе полученных данных отмечалось достоверное увеличение содержания ВНСММ в плазме крови (табл. 2) с преобладанием веществ катаболического происхождения у больных с разной степенью травми-

зации в течение всех этапов наблюдения. Количество ВНСММ, определяемое в эритроцитарной массе крови, достоверно снижалось в первой и второй группах в период ранних осложнений, что, вероятно, говорит об истощении сорбционной емкости эритроцитов [2]. В период поздних проявлений и в восстановительном периоде не было обнаружено изменения содержания ВНСММ на эритроцитах крови. Олигопептидная составляющая среднемолекулярного пула плазмы в целом не превышала контрольные значения, за исключением повышения ОП во второй группе в период ранних осложнений в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ) и в восстановительном периоде в третьей группе в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ). Это позволяет предположить в составе средних молекул плазмы в основном повышенное содержание веществ небелкового происхождения, в том числе, продуктов перекисидации липидов.

Таблица 2

Динамика уровня молекул низкой и средней молекулярной массы у пациентов с множественными переломами в динамике травматической болезни (ТБ) в зависимости от тяжести травмы по шкале ISS

Периоды травматической болезни (ТБ)	№ группы	ВНСММ усл.ед. оптической плотности, плазма	ВНСММ усл.ед. оптической плотности, эритроциты	Катаболический пул (КП), % плазма	Катаболический пул (КП), % эритроциты	Олигопепт. (ОП), мкг/мл плазма	Олигопепт. (ОП), мкг/мл эритроциты
Контроль		8,3 (7,5; 9,7)	8,2 (6,1; 10,3)	9,17 (7,1; 13,4)	36,7 (35,8; 37,8)	252,11 (242,6; 302)	177,96 (149,3; 199)
1 этап (период ранних осложнений ТБ)	1	***11,47 (8,9; 14,5)	***5,8 (3,59; 7,4)	***33,31 (28,9; 36)	38,32 (29,4; 41,3)	287,07 (257,1; 315)	**131,59 (90,3; 174,9)
	2	***13,34 (10,2; 15)	*5,58 (3,94; 8,5)	***29,14 (22,7; 36)	38,54 (33,3; 40,6)	***333,75 (289,3; 357)	***123,75 (99,33; 164)
	3	***12,49 (9,5; 18,1)	9,09 (5,54; 9,3)	***28,52 (25,7; 32)	39,12 (38,9; 42,3)	257,03 (251,6; 260)	124,09 (100,9; 198)
2 этап (период поздних проявлений ТБ)	1	***12,64 (10,2; 15)	7,15 (4,26; 9,7)	***31,13 (22,3; 35)	37,67 (35,3; 43,4)	271,85 (256,3; 284)	**129,21 (97,37; 187)
	2	***13 (11,6; 14)	6,86 (4,2; 9,4)	***34,58 (30,1; 39)	40,67 (36,2; 43,9)	276,48 (252,5; 296)	***145,91 (109,8; 159)
	3	12,64 (10,2; 14)	5,97 (4,98; 8,4)	***22,13 (20,5; 25)	***33,97 (29,6; 34,7)	294,73 (294,6; 295)	177,95 (136,7; 196)
3 этап (восстановительный период ТБ)	1	***12,26 (10,9; 15)	9,15 (8,65; 12)	***27,69 (24,2; 32)	36,76 (35,1; 40,3)	264,21 (254,8; 283)	202,5 (178,6; 272)
	2	***11,26 (9,9; 14,2)	6,51 (3,97; 8,2)	***28,61 (17,8; 35)	38,79 (34,7; 42,6)	270,62 (258; 288)	**150,35 (118; 161,6)
	3	***29,91 (25,2; 34)	5,02 (4,03; 6)	***31,08 (30,1; 32)	***25,9 (21,7; 30,1)	***391,58 (368,4; 414)	***115,23 (113,5; 116)

Примечание. В таблице представлены медианы значений и интерквартильный размах признака М (25; 75 %); группы пациентов: 1-я менее 16 баллов по ISS; 2-я 16–24 балла по ISS; 3-я более 25 баллов по ISS.; достоверные различия показателей по сравнению с контрольными значениями (с уровнем значимости \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ ).

Известно, что показатели активности продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и вещества низкой и средней молекулярной массы (МНСММ) относятся к группам критериев, характеризующих выраженность вторичной аутоагрессии, связаны с оценкой баланса компонентов гуморальных регуляторных систем [8].

### Заключение

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о нарушении баланса свободнорадикального окисления, что отражается в системном накоплении токсических продуктов ПОЛ в крови у всех пациентов с политравмой в течение всего посттравматического периода. Повышенное содержание ВНСММ и их состав, а также перераспределение ВНСММ и ОП между плазмой и эритроцитами крови свидетельствуют о накоплении неокисляемых продуктов распада вследствие нарушения системной регуляции и перестройки, обменных процессов организма в результате множественной травмы.

При политравме, несмотря на разный уровень реактивности и резистентности организма, у больных с множественными повреждениями различной степени тяжести, присутствуют признаки эндогенной интоксикации. Травматическая болезнь с точки зрения эндотоксемии сопровождается накоплением в крови веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) и представляет собой дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ, который сохраняется в течение длительного времени после травмы. Рост показателей эндотоксемии с увеличением тяжести повреждения в восстановительный период диктует необходимость активных лечебно-профилактических мероприятий не только в ближайшие, но и отдаленные периоды травматической болезни.

### Список литературы

1. Бадинов О.В. Современные представления о патогенезе эндотоксикоза посттравматического генеза / О.В. Бадинов, В.Д. Лукьянчук, Л.В. Савченкова // Сучасні проблеми токсикології. – 2003. – № 4. – С. 3–5.
2. Ведунова М.В. Уровень эндогенной интоксикации при метаболическом синдроме / М.В. Ведунова, К.Н. Конторщикова, Н.А. Добротина // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского, сер. Биология. – 2008. – № 2 – 87–90.
3. Векслер Б.М. Характеристика перекисного окисления липидов крови в семьях больных ишемической болезнью сердца: дис...канд. биол. наук / Б.М. Векслер; СПб хим.-фарм. ин-ут. – СПб, 1995. – 96 с.
4. Горизонтов П.Д. Гомеостаз, его механизмы и значение // Гомеостаз / под ред. акад. АМН СССР П.Д. Горизонтова. – М.: Медицина, 1981. – С 5 – 28.
5. Карасев А.Г. Чрескостный остеосинтез по Илизарову при лечении больных с одновременными переломами бедра

и голени // Вестник травматологии и ортопедии. – 2005. – № 1. – С. 8–11.

6. Лунева С.Н., Стогов М.В., Ерофеева Т.Н., Романенко С.А. Влияние ГБО-терапии на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему у травматологических больных пожилого и старческого возраста в процессе лечения методом чрескостного остеосинтеза. // Гипербарическая физиология и медицина. – 2003. – № 2. – С. 9.
7. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации. Сообщение первое // Эфферентная терапия. – 1995. – Т.1, № 1. – С. 61–64.
8. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы): справочник / под ред. проф. А.И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 2001. – 544 с.
9. Селезнев С.А. Травматическая болезнь и ее осложнения – СПб.: Политехника, 2004. – 414 с.
10. Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С.62–68.
11. Сысенко Ю.М. Роль чрескостного остеосинтеза в системе комплексного лечения больных с множественными переломами костей // Политравма. – 2011. – № 4. – С. 23–29.
12. Титов, В.Н. Методические вопросы и диагностическое значение определения перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности. Олеиновая жирная кислота как биологический антиоксидант (обзор литературы) / В.Н. Титов, Д.М. Лисицын, С.Д. Разумовский // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 4. – С. 5.

### References

1. Badinov, O.V. Sovremennye predstavleniya o patogeneze endotoksikoza posttravmaticheskogo geneza / O.V. Badinov, V.D. Luk'yanchuk, L.V. Savchenkova // Suchasni problemi toksikologii. 2003. no. 4. pp. 3–5.
2. Vedunova, M.V. Uroven endogennoy intoksikatsii pri metabolicheskom sindrome / M.V. Vedunova, K.N. Kontorshchikova, N.A. Dobrotina // Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo, ser. Biologiya. 2008. no. 2. pp. 87–90.
3. Veksler B.M. Kharakteristika perekisnogo okisleniya lipidov krovi v semyakh bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa: dis ... kand. biol. nauk / B.M. Veksler. – Spb. khim.-farm. in-ut. SPb., 1995. 96 p.
4. Gorizontov P.D. Gomeostaz, ego mekhanizmy i znachenie // Gomeostaz / pod red. akad. AMN SSSR P.D. Gorizontova. M.: Meditsina, 1981. pp. 5–28.
5. Karasev, A.G. Chreskostnyy osteosintez po Ilizarovu pri lechenii bolnykh s odnovremennymi perelomami bedra i goleni // Vestnik travmatologii i ortopedii. 2005. no. 1. pp. 8–11.
6. Luneva S.N., Stogov M.V., Erofeeva T.N., Romanenko S.A. Vliyanie GBO-terapii na perekisnoe okislenie lipidov i antioksidantnyuyu sistemu u travmatologicheskikh bolnykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta v protsesse lecheniya metodom chreskostnogo osteosinteza. // Giperbaricheskaya fiziologiya i meditsina. 2003. no. 2. p. 9.
7. Malakhova, M.Y. Metody biokhimicheskoy registratsii endogennoy intoksikatsii. Soobshchenie pervoe // Efferentnaya terapiya. 1995. T.1, no. 1. pp. 61–64.
8. Meditsinskaya laboratornaya diagnostika (programmy i algoritmy): spravochnik / pod redaktsiyei professora A.I. Karpishchenko. S.Peterburg: Intermedika, 2001. 544 p.
9. Seleznev S.A. Travmaticheskaya bolezni i ee oslozhneniya. SPb.: Politekhnik, 2004. 414 p.
10. Sovremennye metody v biokhimii / pod red. V.N. Orekhovicha. M.: Meditsina, 1977. pp. 62–68.
11. Sysenko Y.M. Rol chreskostnogo osteosinteza v sisteme kompleksnogo lecheniya bol'nykh s mnozhestvennymi perelomami kostey // Politravma. 2011. no. 4. pp.23–29.
12. Titov, V.N. Metodicheskie voprosy i diagnosticheskoe znachenie opredeleniya perekisnogo okisleniya lipidov v lipoproteinakh nizkoy plotnosti. Oleinovaya zhirnaya kislota kak biologicheskii antioksidant (obzor literatury) / V.N. Titov, D.M. Lisitsyn, S.D. Razumovskiy // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2005. no. 4. p. 5.