

РАССТРОЙСТВА ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМАМИ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Власов А. П.¹, Митрошин А. Н.², Шевалаев Г. А.¹, Исаев О. Н.¹, Алмакаев Р. Р.³

¹ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарева», Саранск, Россия (430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68), e-mail: var.61@yandex.ru

²Пензенский государственный университет, Пенза, Россия, e-mail: var.61@yandex.ru

³Мордовская республиканская клиническая больница, Саранск, Россия, e-mail: var.61@yandex.ru

В работе на материалах клинических наблюдений проведено исследование расстройств гомеостаза у 103 больных переломами длинных трубчатых костей с оценкой эффективности антиоксиданта мексидола в их коррекции. Клинико-лабораторными исследованиями установлено, что у больных переломами длинных трубчатых костей возникают значительные расстройства гомеостаза, нарушения функционального статуса форменных элементов крови особенно в первые трое суток после операции. Выраженность травматической болезни и проявлений хирургической агрессии во многом обусловлены мембранодестабилизирующими явлениями, что предопределяет соответствующее направление патогенетической терапии. Применение антиоксиданта мексидола у больных переломами длинных трубчатых костей приводит к заметной коррекции расстройств гомеостаза, уменьшению негативных последствий хирургической агрессии, что доказывает патогенетическую направленность такого рода терапии.

Ключевые слова: переломы, эндотоксикоз, гомеостаз, антиоксидант.

THE ANTIOXIDANTS MEMBRANE STABILIZING ABILITY IN DEINTOXICATION EFFECT

Vlasov A. P.¹, Mitroshin A. N.², Shevalayev G. A.¹, Isayev O. N.¹, Almakayev R. R.³

Mordvinian State University, Saransk, Russia (430005, Saransk, street Polegaeva, 18-42), e-mail: ert@mail.ru

Penza State University, Saransk, Penza, e-mail: ert@mail.ru

Mordovia Republican Clinical Hospital, Saransk, Russia, e-mail: ert@mail.ru

In clinical observations on the materials investigated homeostasis disorders in 103 patients with fractures of the long bones with the assessment of the effectiveness of antioxidant mexidol in their correction. The patients with fractures of long tubular bones were established to have appreciable homeostasis disorders, the functional status disturbance of a blood formulated elements especially in the first three days after operation. Expression of traumatic illness and implications of surgical aggression are in many respects caused by the membrane destabilizing phenomena that predetermines the corresponding direction of pathogenetic therapy. Antioxidant Mexidolum application at patients with fractures of long tubular bones leads to appreciable correction of disorders of a homeostasis, decrease of negative consequences of surgical aggression that proves a pathogenetic orientation of such therapy.

Key words: fractures, endotoxycosis, homeostasis, antioxidant.

Введение. Прогресс современного сообщества сопряжен с техногенными катастрофами, боевыми конфликтами, автомобильным травматизмом и иными катаклизмами, подвергающими человеческий организм травматическим повреждениям [2, 6, 7], которые по статистике ВОЗ занимают третье (а в некоторых странах мира и второе) место по летальности. Хотя при изолированном повреждении опорно-двигательного аппарата (переломы одной кости) в большинстве наблюдений тяжелых осложнения и травматического шока не возникает [1], однако, и оно приводит к развитию травматической болезни, а впоследствии к формированию посттравматических осложнений, в том числе и инвалидности, летальности (0,5–0,7 %) [2, 5]. Многообразные проявления травматической болезни возникают у всех травмированных и проявляются обычно в первые часы и дни

после травмы, вначале шоковой реакцией, а далее – эндотоксикозом [4]. До настоящего времени отсутствуют исчерпывающие сведения о расстройствах гомеостаза при травматическом повреждении длинных трубчатых костей, в том числе участии в этом процессе мембранодестабилизирующих явлений [3].

Цель исследования. У больных переломами длинных трубчатых костей в динамике исследовать расстройства гомеостаза; оценить эффективность антиоксиданта мексидола в их коррекции.

Материалы и методы исследования. Работа основывается на материалах 103 клинических наблюдений больных переломами длинных трубчатых костей, разделенных на две группы. Первую группу (n=64) составили пациенты возрастом от 18 до 60 лет ($35,6 \pm 5,6$), из них мужчин было 47 (73,4 %), женщин – 17 (26,6 %). Перелом костей голени в этой группе диагностирован у 49 (76,5 %) больных, бедренной кости – у 15 (23,5 %) пациентов. Больным этой группы в послеоперационном периоде проводился комплекс базисной терапии. Вторая группа (n=39) включала пациентов возрастом от 19 до 64 лет ($37,1 \pm 6,2$), из них мужчин было 30 (76,9 %), женщин – 9 (23,1 %). Перелом костей голени в этой группе встретился у 29 (74,4 %) больных, бедренной кости – у 10 (25,6 %) пациентов. Больным этой группы в послеоперационном периоде проводился комплекс базисной терапии, дополненный мексидолом. Подбор больных в группы осуществлялся по возрасту, полу, характеру повреждений, общепринятым лабораторным показателям.

Проведенная сравнительная клиничко-лабораторная характеристика больных травматическими повреждениями длинных трубчатых костей разных групп не выявила при поступлении в клинику значительных различий по возрасту, полу, выраженности травматического шока, сопутствующей патологии, показателям общего анализа крови. Всем больным под проводниковой анестезией или интубационным наркозом проведена срочная операция – закрытый интрамедуллярный остеосинтез. У пациентов обеих групп при поступлении и в послеоперационном периоде (1, 3, 5, 7 и 10 сутки после операции) кроме рутинных показателей исследовали уровень эндогенной интоксикации (ЭИ), состояние липидного обмена и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови и эритроцитах, морфофункциональное состояние эритроцитов. Научные изыскания велись при информированном согласии больного в соответствии с международными нравственными требованиями ВОЗ (правила GCP – Good Clinical Practice), предъявляемыми к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993). Для получения данных, которые приняты за физиологическую норму, произведены соответствующие исследования у 25 здоровых добровольцев обоего пола.

Больные в послеоперационном периоде получали инфузионную терапию, антибактериальную терапию с применением цефалоспоринов, обезболивающую терапию. Во второй группе больных терапия включала ежедневное внутривенное капельное (со скоростью до 60 капель в минуту) введение мексидола (из расчета 5–6 мг/кг массы тела) в Sol. Natrii chloride 0,89 % – 400,0.

В работе применялись следующие методы исследования:

Выраженность ЭИ оценивали по содержанию молекул средней массы при $\lambda = 254$ и 280 нм (Пикуза О. И., Шакирова Л. З., 1994); общую и эффективную концентрацию альбумина (ОКА и ЭКА) в сыворотке крови – флуоресцентным методом на специализированном анализаторе АКЛ-01 «Зонд»; резерв связывания альбумина (РСА) определяли по формуле $РСА = ЭКА / ОКА$; индекс токсичности (ИТ) плазмы – по формуле $ИТ = ОКА / ЭКА - 1$ (Грызунов Ю. А., Добрецов Г. Е., 1994).

Липиды экстрагировали хлороформметаноловой смесью (Хиггинс Дж. А., 1990), фракционировали методом тонкослойной хроматографии (Хиггинс Дж. А., 1990; Vaskovsky V. E. et al., 1975). Молекулярный анализ проводили на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (Phosphor Analyst/PS Software). Показатели интенсивности ПОЛ: диеновые и триеновые конъюгаты (ДК и ТК) определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 232–233 нм (Ганстон Ф. Д., 1986); уровень ТБК-активных продуктов – спектрофотометрическим методом в реакции с тиобарбитуровой кислотой (Sigma), активность каталазы – спектрофотометрическим методом, основанным на способности перекисей образовывать с молибдатом аммония стойкий окрашенный комплекс (Королюк М. А., 1988). Активность фосфолипазы A_2 исследовали в среде, содержащей 10 ммоль трис-НСL-буфер (рН 8,0), 150 ммоль тритон X-100, 10 ммоль $CaCl_2$ и 1,2 ммоль субстрата, в качестве которого использовали фосфатидилхолины яичного желтка (Трофимов В. А., 1999).

Определяли неспецифическую проницаемость эритроцитов (Тогайбаев А. А. и др., 1988) и индекс их деформабельности (Федорова З. Д., 1986). Изучали жесткость эритроцитарных мембран по способу О. М. Моисеевой и др. (1990).

Статистическую обработку полученных данных производили общепринятыми методами статистики с определением достоверности различий между данными в опытной и контрольной группах на основе расчета критерия Стьюдента, корреляционную связь оценивали по критерию r . Выявленные закономерности и связи изучаемых параметров между группами и признаками были значимыми при вероятности безошибочного прогноза $p = 95\%$ и более.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-лабораторные исследования показали, что у больных переломами длинных трубчатых костей возникали существенные нарушения гомеостаза, причем заметные отклонения гомеостатических констант отмечены при поступлении их в клинику.

Безусловно, важнейшим критерием гомеостатических расстройств является ЭИ. Оказалось, что у больных переломами длинных трубчатых костей при поступлении титр среднемолекулярных пептидов при длине волны 280 нм увеличивался на 18,17 % ($p<0,05$), а при 254 нм – на 12,75 % ($p<0,05$). ОКА и ЭКА снижалась соответственно на 8,89 и 15,03 % ($p<0,05$). ИТ плазмы повышался на 84,65 % ($p<0,05$).

При поступлении в клинику больных с переломами длинных трубчатых костей отмечено усиление интенсивности ПОЛ в плазме крови и эритроцитах (рис. 1).

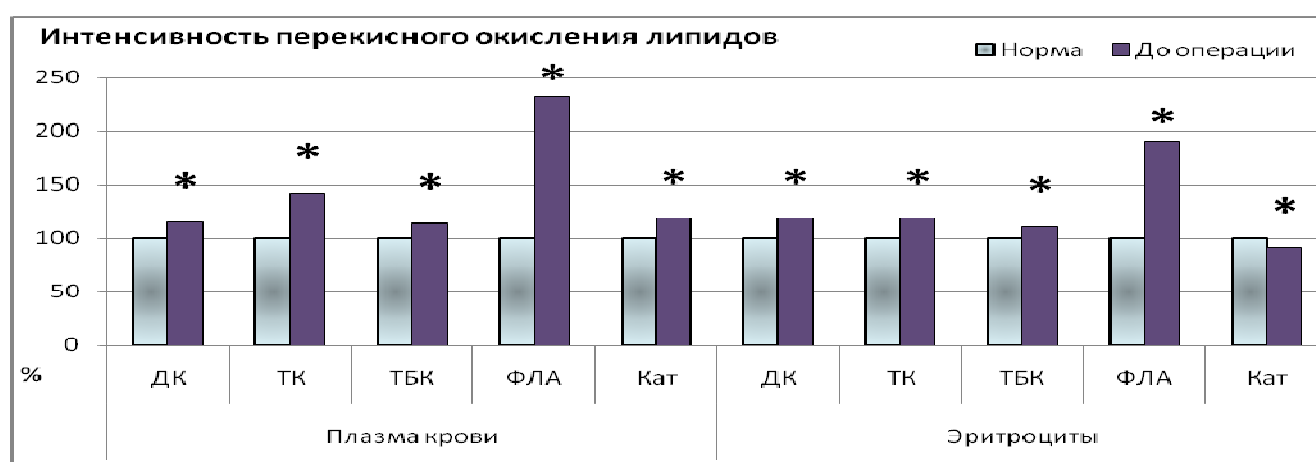


Рис. 1. Показатели перекисного окисления липидов в плазме крови и эритроцитах у больных переломами длинных трубчатых костей при поступлении: ДК – диеновые и ТК – триеновые конъюгаты, ТБК – ТБК-активные продукты, ФЛА – фосфолипаза А₂, Кат – каталаза. Здесь и далее: нормальные значения показателей приняты за 100 %; * – достоверность по отношению к норме при $p<0,05$

Изменение интенсивности ПОЛ приводило к трансформированию фракционного состава липидов плазмы крови и эритроцитов (рис. 2).

При переломах длинных трубчатых костей происходило изменение функционального состояния эритроцитов, что подтверждалось снижением индекса деформабельности этих форменных элементов крови на 11,58 % ($p<0,05$), повышением неспецифической проницаемости и жесткости мембран эритроцитов соответственно на 10,31 и 10,20 % ($p<0,05$).

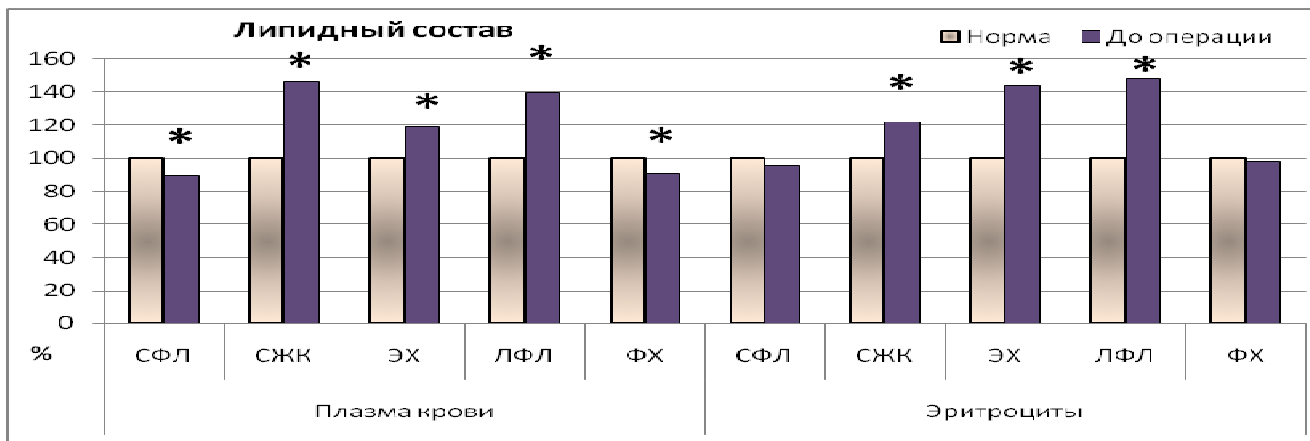


Рис. 2. Липидный состав в плазме крови и эритроцитов у больных при поступлении: СФЛ – суммарные фосфолипиды, СЖК – свободные жирные кислоты, ЭХ – эфиры холестерина, ЛФЛ – лизофосфолипиды, ФХ – фосфатидилхолин

Проведение оперативного вмешательства приводило к прогрессированию изучаемых процессов. Хирургическая агрессия усугубляла патологические трансформации функционального состояния эритроцитов: индекс деформабельности снижался относительно нормы на 25,75 % ($p < 0,05$), а неспецифическая проницаемость и жесткость мембраны увеличивались соответственно на 26,98 и 21,77 % ($p < 0,05$). Оперативное вмешательство у данной категории больных приводило к увеличению количества токсических продуктов в плазме крови.

Клиническими исследованиями установлено, что при проведении в послеоперационном периоде стандартизированного комплекса лечебных мероприятий у больных переломами длинных трубчатых костей температурная реакция выявлялась у 44 человек (68,75 %), а у 20 пациентов (31,25 %) – ее не было. Она была субфебрильная и наблюдалась в течение $5,62 \pm 0,59$ дней. Первые трое суток после операции количество лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов в общем анализе крови было достоверно повышенным соответственно на 45,96 и 18,51 %, на 5–7 сутки – на 61,92 и 23,03 % и на 10 сутки – на 39,74 и 9,34 %. В течение 7 суток зафиксировано достоверное повышение палочкоядерных нейтрофилов. Скорость оседания эритроцитов была выше нормы в 3,07–3,87 раза ($p < 0,05$). Средний койко-день в данной группе больных составил $16,89 \pm 0,79$.

При проведении традиционного комплекса лечебных мероприятий в послеоперационном периоде у больных первой группы патологические изменения гомеостаза не только сохранялись на всем протяжении динамического наблюдения, но и в первые трое суток после операции нарастали.

На фоне традиционного ведения послеоперационного периода больные явления ЭИ сохранялись на всех ступенях клинического исследования. Количество среднемолекулярных пептидов было выше нормы на 16,88–68,20 % ($p < 0,05$). При этом уровень ОКА и ЭКА был

уменьшен на 8,50–41,82 % ($p < 0,05$) (рис. 3). ИТ плазмы достоверно превосходил норму в 1,45–4,15 раза на всех этапах послеоперационного наблюдения.

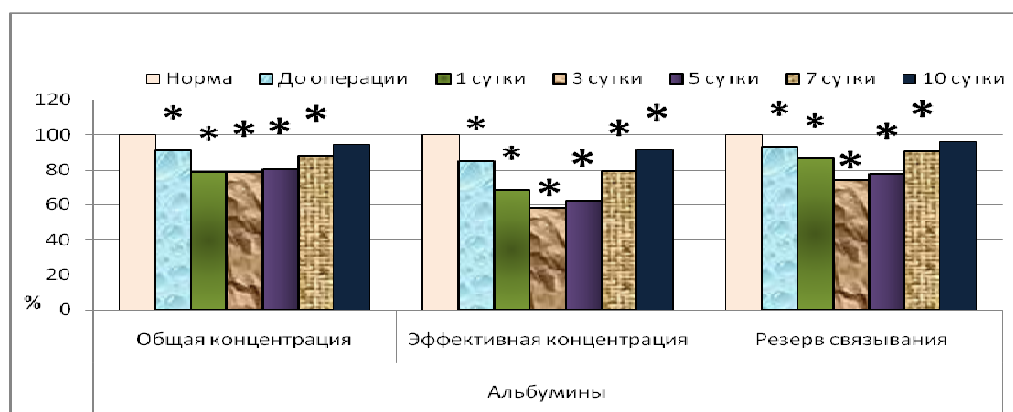


Рис. 3. Уровень общей и эффективной концентрации, резерв связывания альбумина при традиционном ведении послеоперационного периода

Таким образом, проведенные исследования в первой группе показывают, что у больных переломами длинных трубчатых костей после получения травмы выявляются существенные нарушения гомеостаза, в частности ЭИ, нарушения липидного состава плазмы крови и эритроцитов, интенсификация ПОЛ и нарастание активности фосфолипазы A_2 . Это приводит к нарушению функционального состояния эритроцитов. Нами установлен весьма интересный факт, что в самые начальные сроки после хирургической операции – остеосинтеза – указанные нарушения прогрессировали. Важно отметить и то, что указанные патологические процессы взаимосвязаны друг с другом. Подтверждением этому служат полученные результаты корреляционного анализа. Оказалось, что характер корреляционной связи был в значительном числе показателей достоверным.

Отметим и то, что традиционный комплекс лечебных мероприятий послеоперационного периода не обеспечивает уменьшения ЭИ, быстрой и эффективной стабилизации модифицированного липидного гомеостаза в плазме крови и эритроцитах, восстановления функционального состояния красных кровяных телец. Расстройства гомеостаза коррелируют и с клинической картиной, что, безусловно, требует совершенствования терапии больных переломами длинных трубчатых костей.

Во второй группе клинических наблюдений у больных помимо стандартизированного лечения в послеоперационном периоде применялся антиоксидант мексидол. Оказалось, что применение препарата позволило достоверно уменьшить количество пациентов, у которых обнаруживалась температурная реакция.

При сравнении показателей общего анализа крови у больных переломами длинных трубчатых костей разных клинических групп оказалось, что на фоне применения мексидола

количество лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, СОЭ достоверно уменьшались. Средний койко-день в данной группе больных был $14,39 \pm 0,57$, что было ниже группы сравнения на 14,78 % ($p < 0,05$).

Применение мексидола позволило не только уменьшить интенсивность ПОЛ в плазме крови и эритроцитах, но и на 5–7 сутки наблюдения нормализовать процессы липоперекисления. Это подтверждалось отсутствием существенных отличий изучаемых показателей от нормальных значений (рис. 4).

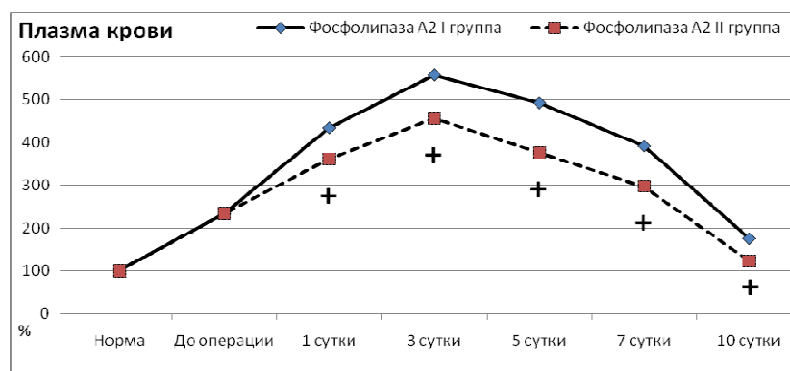


Рис. 4. Активность фосфолипазы А₂ в и уровень молекулярных продуктов перекисного окисления липидов у больных при применении в послеоперационном периоде мексидола

Включение препарата в комплекс стандартизированных мероприятий, проводимых в послеоперационном периоде у больных переломами длинных трубчатых костей, позволило на 5–7 сутки после операции восстановить возникающие патологические трансформации состава липидов плазмы крови и эритроцитов.

На фоне такого рода терапии на 5–7 сутки послеоперационного периода отмечено восстановление функционального состояния эритроцитов. При сравнительном анализе с результатами группы сравнения оказалось, что индекс деформабельности эритроцитов на всех ступенях исследования в данной группе был выше на 9,96–22,97 % ($p < 0,05$). В то же время неспецифическая проницаемость и жесткость мембраны красных кровяных телец были достоверно ниже соответственно на 7,66–15,25 и 6,42–14,34 %.

Восстановление липидного компонента биомембран клеток, нормализация ПОЛ позволило на 3–5 сутки послеоперационного периода купировать эндотоксикоз во II группе больных. Именно на этих этапах клинического исследования титр молекул средней массы и уровень ОКА и ЭКА достигали нормального значения, а ИТ плазмы не имел существенных отличий от нормы. Под влиянием мексидола индекс токсичности был достоверно ниже I группы на 17,46–66,58 % на всем протяжении послеоперационного периода.

Заключение. Клинические наблюдения показывают эффективность применения мексидола в послеоперационном периоде у больных переломами длинных трубчатых костей.

В плазме крови и эритроцитах отмечено снижение интенсивности ПОЛ и активности фосфолипазы А₂, меньшая модификация состава липидов. Благодаря снижению напряженности процессов липопереокисления отмечались минимальные изменения функционального состояния эритроцитов. В совокупности это позволило не только снизить выраженность эндотоксикоза, но и на 5-7 сутки после операции купировать его. Установлено, что лабораторные показатели коррелируют с клинической картиной. Применение мексидола позволило в более ранние сроки купировать температурную реакцию, уменьшить выраженность воспалительной реакции организма при операционной травме, в более ранние сроки выписать больных из стационара.

Подводя общий итог исследования, можно говорить о том, что в развитии травматической болезни у больных переломами длинных трубчатых костей важную роль играют мембранодеструктивные явления, которые обуславливают прогрессирование расстройств гомеостаза, в частности, потенцируют явления ЭИ. Особенно это проявляется в первые трое суток после операции. Формирование мембранодестабилизирующих явлений сопряжено с чрезмерной активацией ПОЛ и фосфолипазных систем. Применение антиоксиданта мексидола у больных переломами длинных трубчатых костей приводит к заметной коррекции расстройств гомеостаза, уменьшению негативных последствий хирургической агрессии, что обуславливает и клинический эффект такого рода комплексной терапии. Полученные нами данные имеют, на наш взгляд, не только прикладное, но и академическое значение.

Список литературы

1. Брюсов П. Г., Нечаев Э. А. Военно-полевая хирургия. – М.: РЭОТАР, 1996. – 416 с.
2. Булибина Т. И., Ланда В. А. Восстановительное лечение при некоторых последствиях переломов вертлужной впадины // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Пирогова. – 2006. – № 3. – С. 35-39.
3. Власов А. П., Трофимов В. А., Крылов В. Г. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии. – М.: Наука, 2009. – 224 с.
4. Шаповалов В. М. Новое в теории и практике лечения раненных в конечности // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Пирогова. – 2010. – № 4. – С. 18-22.
5. Andreassen G. S., Madsen J. E. A simple and cheap method for vacuum-assisted wound closure // Acta Orthop. Scand. – 2006. – Vol. 77, № 5. – P. 820–824.
6. Levy B. A. The medial approach for arthroscopic-assisted fixation of lateral tibial plateau fractures: patient selection and mid- to long-term results // J. Orthop. Trauma. – 2008. – Vol. 22, № 3. – P. 201–205.

7. Wysocki R. W., Kapotas J. W., Virkus W. W. Intramedullary nailing of proximal and distal one-third tibial shaft fractures with intraoperative two-pin external fixation // J. Trauma. – 2009. – Apr. – Vol.66 (4). – P. 1135-1139.

Рецензенты:

Смолькина Антонина Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета им. Т. З. Биктимирова ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Рубцов Олег Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», г. Саранск.