

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД В КОРРЕКЦИИ ПРОЯВЛЕНИЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ<sup>©</sup>

Г. А. Шевалаев<sup>1</sup>, А. П. Власов<sup>2\*</sup>, А. Н. Митрошин<sup>3</sup>, О. Н. Исаев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск,

<sup>2</sup> Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва, г. Самара,

<sup>3</sup> Пензенский государственный университет, г. Пенза, Россия

## PATHOGENETIC APPROACH TO CORRECTION OF TRAUMATIC DISEASE MANIFESTATIONS

G. A. Shevalaev<sup>1</sup>, A. P. Vlasov<sup>2\*</sup>, A. M. Mitroshin<sup>3</sup>, O. N. Isaev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ulyanovsk State University, Ulyanovsk,

<sup>2</sup> Mordovia State University named after N. P. Ogarev, Saransk,

<sup>3</sup> Penza State University, Penza, Russian Federation

---

**Цель.** Определение патогенетической эффективности антиоксидантной терапии в коррекции расстройств гомеостаза при травматической болезни.

**Материалы и методы.** Работа основывается на материалах клинико-лабораторных исследований пациентов с переломами длинных трубчатых костей, в комплексную терапию которых включен антиоксидант мексидол.

**Результаты.** Показано, что при травматическом повреждении (перелом длинных трубчатых костей) возникает выраженный синдром эндогенной интоксикации, который сопровождается существенным нарушением функционального статуса эритроцитов, обусловленным мембранодестабилизирующими явлениями, в основе чего лежат расстройства липидного метаболизма. Применение антиоксиданта мексидола у пациентов с переломами длинных трубчатых костей приводит к существенному уменьшению выраженности гомеостатических нарушений, связанных с травматической болезнью и хирургической агрессией.

**Выводы.** Эффективность препарата обусловлена способностью в значительной степени уменьшать выраженность мембранодестабилизирующих процессов за счет снижения (на 11,5–27,5%) интенсивности перекисного окисления липидов и фосфолипазной активности (на 14,4–31,8%).

**Ключевые слова.** Травматическая болезнь, эндогенная интоксикация, мексидол, липиды.

**Aim.** To determine the pathogenetic efficiency of antioxidant therapy in correction of hemostasis disorders of traumatic disease.

**Materials and methods.** The work is based on materials of clinicolaboratory investigations of patients with long cortical bone fractures. In the main group, complex therapy was added by antioxidant mexidol.

**Results.** It was shown that in traumatic damages there occurs a marked syndrome of endogenous intoxication which is accompanied by essential disturbance of functional erythrocyte status conditioned by membrane-destabilizing phenomena based on lipid metabolism disorders. Application of antioxidant mexidol

---

© Шевалаев Г. А., Власов А. П., Митрошин А. М., Исаев О. Н., 2013

e-mail: var.61@yandex.ru

тел. 8 (342) 32 87 56

[Шевалаев Г. А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии; Власов А. П. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии; Митрошин А. Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии; Исаев О. Н. – аспирант кафедры хирургии].

in patients with long cortical bone fractures leads to significant reduction of expression of hemostatic disturbances connected with traumatic disease and surgical aggression.

**Conclusion.** Efficiency of this drug is conditioned by its ability to significantly decrease expression of membrane-destabilizing processes at the expense of lowering (by 11,5–27,5%) lipid peroxidation intensity and phospholipase activity (by 14,4–31,8%).

**Key words.** Traumatic disease, endogenous intoxication, mexidol, liids.

## ВВЕДЕНИЕ

Исследованиями последних лет показано, что тяжесть состояния больных при травматическом повреждении во многом определяется формированием различных метаболических расстройств в органах и тканях на фоне выраженного эндотоксикоза [2, 6]. Эти патологические явления обуславливают развитие дисрегуляторной патологии, одним из проявлений которой является полиорганная недостаточность [5, 7]. Известно, что в основе развития недостаточности различных органов при травмах лежит мембранодеструктивный процесс, обусловленный нарушениями липидного метаболизма тканевых структур, связанных с избыточной интенсификацией свободно-радикальных реакций процесса перекисного окисления липидов и активизацией фосфолипазных систем [3, 4]. Эти сведения не только дополнили знания по патогенезу травматической болезни, но и являются основой для совершенствования терапии этого грозного патологического состояния. Большой интерес представляет терапия, основанная на применении препаратов, обладающих антиоксидантным и антигипоксикантным действием. Указанные схемы применяются при различных острых хирургических заболеваниях, однако при травматической болезни эффективность их доказана недостаточно [1]. Этому вопросу и посвящена настоящая работа.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основывается на материалах клинических наблюдений пациентов с перело-

мами длинных трубчатых костей. Первую группу ( $n=64$ ) составили больные в возрасте от 18 до 60 лет ( $35,6\pm 5,6$  г.), из них мужчин было 47 (73,4%), женщин – 17 (26,6%). Перелом костей голени в этой группе диагностирован у 49 (76,5%) человек, бедренной кости – у 15 (23,5%). Пациентам этой группы в послеоперационном периоде проводился комплекс базисной терапии. Вторая группа ( $n=39$ ) включала больных в возрасте от 19 до 64 лет ( $37,1\pm 6,2$  г.), из них мужчин было 30 (76,9%), женщин – 9 (23,1%). Перелом костей голени в этой группе зафиксирован у 29 (74,4%) человек, бедренной кости – у 10 (25,6%). В этой группе в послеоперационном периоде проводился комплекс базисной терапии, дополненный мексидолом: 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%-ном – 400,0.

Рандомизированный подбор больных в группы осуществлялся по возрасту, полу, характеру повреждений, общепринятым лабораторным показателям.

Проведенная сравнительная клинко-лабораторная характеристика пациентов с 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. Больным под проводниковой анестезией или интубационным наркозом проведена срочная операция – закрытый интрамедуллярный остеосинтез. В обеих группах при поступлении и в послеоперационном пе-

риоде (1, 3, 5, 7-е и 10-е сутки после операции) кроме рутинных показателей исследовали уровень эндогенной интоксикации, состояние липидного обмена и перекисного окисления липидов 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.

Больным выполняли общеклинические, рентгенологические и биохимические исследования (общий анализ крови и мочи, содержание билирубина, общего белка, сахара, мочевины, креатинина, активность трансаминаз в крови др.).

Полученные цифровые экспериментальные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия  $t$  Стьюдента и  $\chi^2$ , корреляционная зависимость – с помощью критерия  $r$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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

Безусловно, важнейшим критерием гомеостатических расстройств является эндогенная интоксикация. Оказалось, что у обследованных при поступлении титр среднемолекулярных пептидов при длине волны 280 нм увеличивался на 18,2% ( $p < 0,05$ ), а 254 нм – на 12,8% ( $p < 0,05$ ). Общая и эффективная концентрация альбумина снижалась соответственно на 8,9 и 15,0% ( $p < 0,05$ ).

Индекс токсичности плазмы повышался на 84,7% ( $p < 0,05$ ).

При поступлении в клинику у пациентов с переломами длинных трубчатых костей отмечено усиление интенсивности перекисного окисления липидов в плазме крови и эритроцитах. Содержание молекулярных продуктов свободно-радикальных процессов липоперекисления увеличивалось на 10,9–18,8% ( $p < 0,05$ ), а активность фосфолипазы  $A_2$  – в 1,9–3,6 раза ( $p < 0,05$ ). В плазме крови активность каталазы повышалась на 18,6% ( $p < 0,05$ ), а в эритроцитах – снижалась на 8,4% ( $p < 0,05$ ).

Нами впервые выявлено, что у исследуемой категории больных возникает существенная модификация липидного метаболизма. Так, в эритроцитах отмечено достоверное уменьшение количества суммарных фосфолипидов на 10,5%, фосфатидилхолина – на 9,7%, фосфатидилинозита – на 8,6%. Одновременно выявлено повышение уровня свободных жирных кислот на 21,9%, глицеролов – на 22,4%, эфиров холестерина – на 18,9%, лизофосфолипидов – на 47,6% и фосфатидилсерина – на 12,8% ( $p < 0,05$ ).

При переломах длинных трубчатых костей изменялось функциональное состояние эритроцитов, что подтверждалось снижением индекса деформальности этих форменных элементов крови на 11,6% ( $p < 0,05$ ), повышением неспецифической проницаемости и жесткости их мембран соответственно на 10,3 и 10,2% ( $p < 0,05$ ).

Осуществление оперативного вмешательства приводило к прогрессированию расстройств гомеостаза в течение первых 3 суток, которые на фоне базисной терапии сохранялись на протяжении всего периода наблюдения.

Таким образом, проведенные исследования в первой группе показывают, что у пациентов с переломами длинных трубчатых костей после получения травмы выявляются существенные нарушения гомеостаза, в частности, эндогенная интоксикация, на-

рушения липидного состава плазмы крови и эритроцитов, интенсификация перекисного окисления липидов и нарастание активности фосфолипазы  $A_2$ . Это приводит к нарушению функционального состояния эритроцитов. Нами установлен весьма интересный факт, что после хирургической операции – остеосинтеза – указанные нарушения прогрессировали. Важно отметить и то, что данные патологические процессы взаимосвязаны. Подтверждением этому служат полученные результаты корреляционного анализа. Оказалось, что характер корреляционной связи был в значительном числе показателей достоверным (таблица).

Отметим и то, что традиционный комплекс лечебных мероприятий послеоперационного периода не обеспечивает уменьшения эндогенной интоксикации, 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 при переломах длинных трубчатых костей.

Таким образом, при травматическом повреждении (перелом длинных трубчатых костей) возникает выраженный синдром эндогенной интоксикации, который сопровождается существенным нарушением функционального статуса эритроцитов, обусловленным мембранодестабилизирующими явлениями, в основе которых лежат расстройства липидного метаболизма.

У больных второй группы помимо стандартизированного лечения в послеоперационном периоде применялся антиоксидант мексидол. Оказалось, что применение препарата позволило достоверно уменьшить количество фактов наступления температурной реакции. При сравнении показателей общего анализа крови у пациентов с переломами длинных трубчатых костей разных

**Коэффициент корреляции между показателями перекисного окисления липидов, активности фосфолипазы  $A_2$  плазмы крови и состава липидов, функционального состояния эритроцитов, эндогенной интоксикации у больных при традиционной терапии**

Показатель	Коэффициент корреляции				
	Плазма крови				
	ДК	ТК	ТБК	ФЛА <sub>2</sub>	Ката-лаза
<i>Показатели фракционного состава фосфолипидов эритроцитов</i>					
Лизофосфолипиды	0,974	0,950	0,989	0,910	0,928
Сфингомиелин	0,962	0,931	0,907	0,947	0,953
Фосфатидилхолин	-0,911	-0,887	-0,888	-0,870	-0,864
Фосфатидилсерин	0,966	0,949	0,933	0,973	0,962
Фосфатидилинозит	-0,930	-0,958	-0,933	-0,966	-0,989
Фосфатидилэтаноламин	-0,966	-0,953	-0,919	-0,967	-0,969
<i>Показатели функционального состояния эритроцитов</i>					
Индекс деформативности	-0,974	-0,961	-0,941	-0,970	-0,971
Проницаемость мембраны	0,991	0,967	0,964	0,973	0,968
Жесткость мембраны	0,947	0,964	0,923	0,985	0,975
<i>Показатели эндогенной интоксикации</i>					
Молекулы средней массы ( $\lambda=280$ )	0,929	0,956	0,911	0,992	0,964
Молекулы средней массы ( $\lambda=254$ )	0,866	0,959	0,904	0,961	0,944
Общая конц. альбумина	-0,936	-0,923	-0,875	-0,966	-0,925
Эффективная конц. альбумина	-0,946	-0,973	0,922	-0,983	-0,968
Резерв связывания альбумина	-0,916	-0,986	-0,937	-0,954	-0,965
Индекс токсичности	0,907	0,983	0,941	0,932	0,952

Пр и м е ч а н и е: ДК – диеновые и ТК – триеновые конъюгаты; ТБК – ТБК-активные продукты; ФЛА<sub>2</sub> – фосфолипаза  $A_2$ . Для данных, приведенных в таблице, корреляционная зависимость достоверна.

клинических групп оказалось, что на фоне применения мексидола количество лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных ней-

трофилов, СОЭ – достоверно уменьшалось уже в первые трое суток после оперативного вмешательства. В стационаре больные данной группы пребывали  $14,4 \pm 0,57$  койко-дня, что было меньше, чем в группе сравнения, на 14,8% ( $p < 0,05$ ).

Применение мексидола позволило не только уменьшить интенсивность перекисного окисления липидов в плазме крови и эритроцитах, но и на 5–7-е сутки наблюдения нормализовать процессы липоперекисления. Это подтверждалось отсутствием существенных отличий изучаемых показателей от нормальных значений. По сравнению с аналогичными данными первой группы содержание диеновых и триеновых конъюгатов было достоверно ниже на 9,5–19,1 и 9,9–19,6% соответственно, ТБК-активных продуктов – на 11,2–27,5%. Активность фосфолипазы  $A_2$  в плазме крови и эритроцитах не достигала нормального уровня, но относительно группы сравнения была ниже на 14,4–31,8% ( $p < 0,05$ ) на всех ступенях исследования.

Включение препарата в комплекс стандартизированных мероприятий, проводимых в послеоперационном периоде у пациентов с переломами длинных трубчатых костей, позволило на 5–7-е сутки после операции восстановить возникающие патологические трансформации состава липидов плазмы крови и эритроцитов. Относительно группы сравнения уровень суммарных фосфолипидов был выше на 9,5–25,4% ( $p < 0,05$ ), фосфатидилхолина – на 11,0–17,6% ( $p < 0,05$ ), фосфатидилинозита – на 8,5–25,1% ( $p < 0,05$ ). Количество свободных жирных кислот было достоверно ниже такого в I группе на 12,1–17,6%, лизофосфолипидов – на 22,1–47,0%, фосфатидилсерина – на 7,6–14,4%.

На фоне такого рода терапии на 5–7-е сутки послеоперационного периода отмечено восстановление функционального состояния эритроцитов. При сравнительном анализе оказалось, что индекс деформабель-

ности эритроцитов на всех ступенях исследования в группе сравнения был выше на 9,9–22,9% ( $p < 0,05$ ), в то же время неспецифическая проницаемость и жесткость мембраны красных кровяных телец были достоверно ниже – на 7,7–15,3 и 6,4–14,4% соответственно.

Восстановление липидного компонента биомембран клеток, нормализация перекисного окисления липидов позволили на 3–5-е сутки послеоперационного периода существенно уменьшить эндогенную интоксикацию. Именно на этих этапах клинического исследования титр средних молекул и значения общей и эффективной концентрации альбумина достигали нормального уровня, а индекс токсичности плазмы не имел существенных отличий от нормы (рисунок). Поэтому при сравнительном рассмотрении показателей эндогенной интоксикации обеих групп оказалось, что на фоне применения мексидола количество среднемoleкулярных пептидов было меньше на 11,7–30,9% ( $p < 0,05$ ). Под влиянием мексидола индекс токсичности плазмы был достоверно ниже контрольного уровня на 17,5–56,6%.

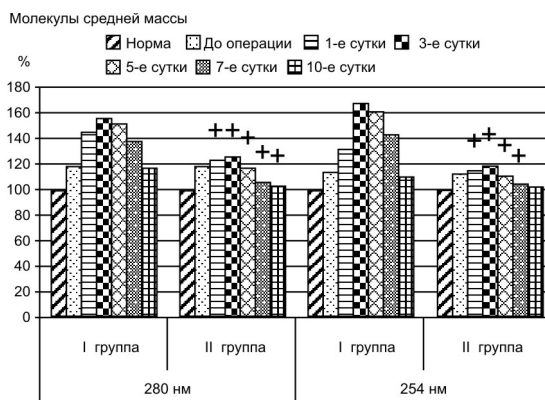


Рис. Уровень среднемoleкулярных пептидов у больных при применении в послеоперационном периоде мексидола; «+» – изменение достоверно по отношению к группе сравнения при  $p < 0,05$

Таким образом, клинико-лабораторные исследования показывают эффективность применения мексидола в послеоперационном периоде у пациентов с переломами длинных трубчатых костей. В плазме крови и эритроцитах отмечено снижение интенсивности перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы А<sub>2</sub>, меньшая модификация состава липидов. Благодаря снижению напряженности процессов липоперекисления отмечались минимальные изменения функционального состояния эритроцитов. В совокупности это позволило снизить выраженность эндотоксикоза, улучшить клинические показатели.

### Выводы

1. В развитии травматической болезни у пациентов с переломами длинных трубчатых костей важную роль играют мембранодеструктивные явления, которые приводят к большим расстройствам гомеостаза, в частности, усугубляют явления эндогенной интоксикации.

2. Выраженность травматической болезни и проявлений хирургической агрессии во многом предопределены мембранодестабилизирующими явлениями, что предreshает соответствующее направление патогенетической терапии.

3. Применение антиоксиданта мексидола в раннем послеоперационном периоде у пациентов с переломами длинных трубчатых приводит к заметной коррекции расстройств гомеостаза, уменьшению негативных последствий хирургической агрессии, что обуславливает и клинический эффект такого рода комплексной терапии.

### Библиографический список

1. Алмакаев Р.Р., Пузанов С.Ю., Атаманкин И.В. Фармакокоррекция мембранодестабилизирующих явлений травматического характера. Юбилейная научная конференция, посвященная 175-летию со дня рождения С. П. Боткина: материалы. СПб., 2007; 324.
2. Брюсов П. Г., Нечаев Э. А. Военно-полевая хирургия. М.: ГЭОТАР 1996; 416.
3. Власов А. П., Трофимов В. А., Крылов В. Г. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии. М.: Наука 2009; 224.
4. Власов А. П., Алмакаев А. А., Чубаров В. И., Гераськин В. С. Оценка тяжести травматической болезни. Вестник новых медицинских технологий 2008; XV (2): 91–92.
5. Губарь Л. Н. Особенности травматической болезни при изолированных повреждениях. Клинико-иммунологические аспекты травматической болезни: труды ВМедА. Л. 1984; 215: 45–50.
6. Шаповалов В. М. Новое в теории и практике лечения раненных в конечности. Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. 2010; 4: 18–22.
7. Шляпников С. А. Синдром системной воспалительной реакции при тяжелой механической травме. Актуальные проблемы военно-полевой хирургии и хирургии катастроф: труды ВМедА. СПб. 1994; 239: 45–62.

Материал поступил в редакцию 09.07.2013