

## **ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ИНДУКТОРОВ СТРЕСС-РЕАКЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ТАКТИКЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ ЧЕРЕПА И НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

**В.В. ЛЕБЕДЕВ, П.П. ГОЛИКОВ, Б.В. ДАВЫДОВ, К.И. РАХИМИ, А.Г.  
СУВАЛЯН, Н.Ю. НИКОЛАЕВА, Н.В. ФЕДОРОВА, В.В. МАРЧЕНКО**

**НИИ скорой помощи им.Н.В.Склифосовского Москва**

У 31 больного после черепно-мозговой травмы, сочетающейся с травмой опорно-двигательного аппарата (СЧМТ), и у 28 больных только с переломом конечностей изучена динамика (1, 3, 7, 14 сутки) биохимических индукторов (кортизол, серотонин, гистамин, продукты перекисного окисления липидов) стресс-реакции при различной тактике хирургического лечения.

Установлено, что СЧМТ значительно сильнее повышает уровень кортизола и продуктов перекисного окисления липидов, чем травма только опорно-двигательного аппарата. Раннеотсроченное оперативное вмешательство на нижних конечностях при СЧМТ вызывает такое же повышение биохимических индукторов стресс-реакции, что и позднеотсроченное хирургическое вмешательство на нижних конечностях.

При раннеотсроченном остеосинтезе у больных с СЧМТ среднее число дней пребывания в стационаре составило 67, а при позднеотсроченном – 117. Период нетрудоспособности соответственно был 200 и 315 дней.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма; травма нижних конечностей; индукторы стресс-реакции; тактика лечения.

**ВВЕДЕНИЕ.** Сочетанная черепно-мозговая травма (СЧМТ) является одной из тяжелых форм экстремального состояния организма, сопровождающаяся развитием полиорганной недостаточности [1]. При сочетанной травме черепа и нижних конечностей ранняя нейрохирургическая операция, как правило, выполняется по жизненным показаниям [2]. Однако до сих пор не решен вопрос о возможности раннего оперативного вмешательства (в 1-7 сутки) на сломанных нижних конечностях. Такая операция способствует мобильности больного, что позволяет проводить ему полный комплекс мероприятий, необходимых для лечения. Основной причиной сдержанного отношения к раннему остеосинтезу при СЧМТ является проявление синдрома взаимного отягощения. В его формировании важная роль принадлежит факторам, индуцирующим стресс-реакцию на клеточном уровне. Среди стресс-реализующих факторов особое место занимает перекисное окисление липидов (ПОЛ) [3]. Продукты свободнорадикального окисления оказывают прямое

повреждающее действие на ДНК, белки, липиды, вызывают деструкцию клеточных мембран и апоптоз [4]. Важную роль в реализации стресс-реакции играют глюкокортикоиды, серотонин и гистамин [5].

В данном исследовании была изучена динамика биохимических индукторов (ПОЛ, кортизол, серотонин, гистамин) стресс-реакции при различной тактике хирургического лечения больных с сочетанной травмой черепа и нижних конечностей.

**МЕТОДИКА.** У 31 больного после черепно-мозговой травмы (ЧМТ), сочетающейся с травмой опорно-двигательного аппарата, и у 28 больных, имевших только переломы нижних конечностей, изучены биохимические метаболиты. Закрытая ЧМТ была у 16, открытая - у 12, проникающая - у 3 пострадавших. Переломы черепа выявлены у 28, а сдавление мозга интракраниальными гематомами на фоне его ушиба - у 30 пострадавших.

В первую группу (13 больных) вошли пострадавшие с ЧМТ и переломом нижних конечностей (остеосинтез выполнен в первые 3 суток после травмы), во вторую группу (10 больных) - пострадавшие с ЧМТ и переломом нижних конечностей (остеосинтез выполнен на 4 - 10 сутки после травмы), в третью группу (8 больных) - пострадавшие с ЧМТ и переломом нижних конечностей (проводилось консервативное лечение), в четвертую группу (13 больных) - пострадавшие только с переломом нижних конечностей без ЧМТ (оперативное вмешательство на нижних конечностях выполнено в первые 3 суток после травмы), в пятую группу (15 больных) - пострадавшие только с переломом нижних конечностей без ЧМТ (оперативное вмешательство на нижних конечностях выполнено на 4-10 сутки после травмы).

Исследование биохимических параметров проведено в динамике (на 1, 3, 7, 14 сутки после травмы). Содержание кортизола в сыворотке крови определяли радиоиммунным методом с использованием кит-наборов (Беларусь). Содержание серотонина в цельной крови определяли флюориметрическим методом [6], гистамина - по методу Shore et al. [7]. Оценка состояния процессов ПОЛ проводилась путем определения в сыворотке крови первичных (диеновые конъюгаты, ДК) и вторичных (малоновый диальдегид, МДА) продуктов ПОЛ, степени окисленности липидов (СО) сыворотки крови. Содержание ДК определяли спектрофотометрически в гексановом экстракте по разнице оптической плотности между опытной и контрольной пробамии при 233 нм [8].

Определение МДА проводили спектрофлюориметрическим методом, согласно Гаврилову и соавт. [9]. В качестве стандарта использовали 1,1,3,3-тетраметоксипропан. Оценку состояния антиоксидантной системы (АОС) проводили путем определения концентрации основного липидного антиоксиданта альфа-токоферола (ТФ) и антиоксидантного фермента церулоплазмينا (ЦП). Концентрацию ТФ определяли спектрофлюориметрически [10]. Определение содержания ЦП проводили спектрофотометрическим методом с использованием в качестве субстрата парафенилендиамина [11]. Степень окисленности липидов сыворотки крови определяли по методу М.В.Биленко [12]. О характере изменений в системе ПОЛ/АОС судили по коэффициенту К, который определяли согласно формуле [13]:

$$K = \left( \frac{ДК_i}{ДК_n} \times \frac{МДА_i}{МДА_n} \times \frac{СО_i}{СО_n} \right) : \left( \frac{ТФ_i}{ТФ_n} \times \frac{ЦП_i}{ЦП_n} \right)$$

ДК - диеновые конъюгаты

МДА - малоновый диальдегид

СО - степень окисленности

ТФ - альфа-токоферол

ЦП - церулоплазмин

i - индекс исследуемого образца

n - индекс значений нормы

При усилении процессов ПОЛ значения коэффициента К возрастают. Использование этого интегрального показателя позволяет одновременно оценивать как состояние ПОЛ, так и АОС, и выявлять степень дисбаланса в системе ПОЛ/АОС. Контролем служили соответствующие показатели крови 20 доноров. Полученные данные обрабатывали статистически.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Результаты исследований показали (табл. 1), что у больных 1,2,3 групп отмечается достоверное повышение уровня кортизола в сыворотке крови во все сроки наблюдения. При этом достоверных различий в содержании кортизола между 1,2,3 группами не выявлено. Следовательно, раннее оперативное вмешательство на нижних конечностях у больных с СЧМТ не сопровождается существенным усилением стресс-реакции. Однако, устойчивая тенденция к повышению уровня кортизола в сыворотке крови больных 1 группы по сравнению со 2 и 3 группами прослеживается.

Таблица 1. Уровень кортизола(нмоль/л) в сыворотке крови больных с черепно-мозговой травмой и переломом нижних конечностей( $\bar{X} \pm m$ )

Группы	Сроки исследования			
	1 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки
1	776 ± 63*	640 ± 54*	564 ± 74*	517 ± 63*
2	533 ± 100*	456 ± 69*	447 ± 20*	443 ± 47*
3	657 ± 73*	542 ± 95 *	477 ± 54*	415 ± 15*
4	536 ± 50*	490 ± 45*	384 ± 46	371 ± 52
5	527 ± 70*	438 ± 59*	438 ± 30 *	406 ± 59
Норма	292 ± 19			

\* Достоверность различий ( P < 0,05) по сравнению с нормой.

У больных с переломом нижних конечностей без ЧМТ (4,5 группы больных) раннее и отсроченное оперативное вмешательство не сопровождалось значительным повышением уровня кортизола в сыворотке крови спустя неделю после травмы.

Таким образом, исследования уровня кортизола свидетельствуют о том, что ранняя операционная иммобилизация нижних конечностей у больных с ЧМТ и без ЧМТ не сопровождается существенным усилением стресс-реакции по сравнению с отсроченным оперативным вмешательством.

Результаты исследований ПОЛ показали, что уровень ДК, МДА, СО на протяжении всего периода наблюдения был существенно выше контрольных значений. Содержание продуктов ПОЛ в сыворотке крови больных 1,2,3 групп не



имело достоверных различий. Содержание ЦП заметно повышалось во всех группах только на 7 и 14 сутки наблюдения. Особый интерес вызывают данные о динамике ТФ в сыворотке крови больных. Уже в 1 сутки содержание ТФ в сыворотке крови во всех группах больных повышалось. Высокий уровень ТФ сохранялся на протяжении двух недель наблюдения (табл.2). Существенной разницы в уровне ТФ между 1 и 2 и между 4 и 5 группами не выявлено. Таким образом, изучение отдельных компонентов ПОЛ и АОС свидетельствуют о выраженных метаболических нарушениях при СЧМТ, однако не позволяют провести комплексную оценку состояния ПОЛ и АОС у этих больных. Интегральная оценка ПОЛ и АОС в сыворотке крови больных представлена в таблице 3. Во всех группах больных на протяжении всего периода наблюдения отмечается увеличение коэффициента К. При этом наиболее высокие значения коэффициента К выявлены в 1 и 2 группах больных, хотя существенных различий между этими группами не выявлено. Обращают на себя внимание значения коэффициента К, полученные в 3 группе больных. На протяжении 7 суток значения коэффициента К в этой группе были значительно ниже чем в 1 и 2 группах. Однако к 14 суткам значения коэффициента К повысились до уровня в 1 и 2 группах больных. В 4 группе больных значения коэффициента К были несколько выше, чем в 5, но на 14 сутки значения коэффициента К были одинаковы. Следовательно, раннее оперативное вмешательство на нижних конечностях у больных с ЧМТ и без ЧМТ сопровождается таким же усилением процессов ПОЛ, что и отсроченное хирургическое пособие. Коэффициент К более надежно отражает тяжесть состояния больных с СЧМТ, чем определение отдельных компонентов ПОЛ и АОС.

Таблица 2. Содержание альфа-токоферола (мкг/мл·мг) в сыворотке крови больных с черепномозговой травмой и переломом нижних конечностей( $X \pm m$ )

Группы	Сроки исследования			
	1 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки
1	5,72 $\pm$ 0,76*	6,94 $\pm$ 0,79*	5,93 $\pm$ 0,78*	5,74 $\pm$ 0,97*
2	5,39 $\pm$ 1,00	5,93 $\pm$ 0,91*	5,35 $\pm$ 0,73*	6,10 $\pm$ 0,91*
3	6,99 $\pm$ 0,70*	9,18 $\pm$ 1,12*	7,76 $\pm$ 1,08*	5,77 $\pm$ 0,63*
4	5,88 $\pm$ 0,39*	6,80 $\pm$ 0,56*	5,58 $\pm$ 0,43*	3,63 $\pm$ 0,80
5	4,16 $\pm$ 0,42*	4,61 $\pm$ 0,73	6,17 $\pm$ 0,71*	6,35 $\pm$ 0
Норма	3,24 $\pm$ 0,15			

\*Достоверность различий ( $P < 0,05$ ) по сравнению с нормой.

Таблица 3. Сопряженность перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (коэффициент К, усл. ед.) в сыворотке крови больных с черепномозговой травмой и переломом нижних конечностей ( $X \pm m$ )

Группы	Сроки исследования			
	1 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки
1	5,55 $\pm$ 2,07*	6,13 $\pm$ 2,02*	14,70 $\pm$ 2,60*	8,43 $\pm$ 2,02*
2	4,10 $\pm$ 1,33*	8,37 $\pm$ 2,77*	25,40 $\pm$ 5,30*	8,05 $\pm$ 3,10*
3	2,04 $\pm$ 0,50	2,34 $\pm$ 0,67	3,77 $\pm$ 1,20*	9,43 $\pm$ 3,92*
4	3,69 $\pm$ 0,80*	5,29 $\pm$ 1,34*	6,56 $\pm$ 2,30*	3,58 $\pm$ 1,20*
5	2,30 $\pm$ 0,27*	4,35 $\pm$ 1,11*	5,05 $\pm$ 1,85*	3,57 $\pm$ 1,08*
Норма	1,12 $\pm$ 0,10			

\*Достоверность различий ( $P < 0,05$ ) по сравнению с нормой.



Изучение динамики содержания гистамина и серотонина в крови больных с СЧМТ показало, что уровень биогенных аминов повышался во всех группах больных в течение всего периода наблюдения. При этом уровень повышения биогенных аминов не был сопряжен с тяжестью заболевания.

Проведенные нами исследования показали, что раннее оперативное вмешательство на нижних конечностях при СЧМТ не приводит к существенному повышению биохимических индукторов стресс-реакции по сравнению с соответствующими параметрами у больных с СЧМТ при отсроченном оперативном вмешательстве. Менее выраженные изменения в содержании кортизола и значениях коэффициента К выявлены в группе больных с СЧМТ, леченных консервативно (3 группа больных). Однако, у больных этой группы к 14 суткам наблюдения происходит усиление процессов ПОЛ до уровня значений 1 и 2 группы больных. По-видимому, это связано с тем, что при позднеотсроченных оперативных вмешательствах на нижних конечностях у больных с СЧМТ часто возникают осложнения еще до проведения остеосинтеза [14]. Этому способствуют наиболее выраженные нарушения метаболизма, выявляемые у больных с СЧМТ спустя неделю после травмы (5). Естественно, что проведение остеосинтеза в эти сроки происходит на неблагоприятном метаболическом фоне.

Проведенные исследования показали, что при первичном и раннеотсроченном остеосинтезе значительно реже развиваются гнойно-септические осложнения, чем при отсроченном остеосинтезе. Согласно нашим данным, при раннеотсроченном остеосинтезе у больных с СЧМТ среднее число дней пребывания в стационаре составило 67,6, а при позднеотсроченном - 117,4. Период нетрудоспособности соответственно был 200 и 315 дней.

В заключение следует отметить, что раннее оперативное вмешательство на нижних конечностях при СЧМТ возможно только после нормализации общего состояния больного (выведение его из шока, нормализация АД). Церебральная кома I, II не является противопоказанием к операции на конечностях. Абсолютным противопоказанием к операции на конечностях является шок, атоническая кома (состояние больного ниже 6 по шкале Глазго).

Таким образом, результаты настоящей работы показали:

1. Раннее оперативное вмешательство на нижних конечностях при сочетанной черепно-мозговой травме не приводит к существенному повышению уровня биохимических индукторов стресс-реакции (кортизол, серотонин, гистамин, продукты перекисного окисления липидов, эндогенные антиоксиданты) по сравнению с соответствующими параметрами у больных с сочетанной черепно-мозговой травмой при отсроченном оперативном вмешательстве.
2. Коэффициент К, характеризующий изменения в системе ПОЛ/АОС, более надежно отражает тяжесть состояния больных с сочетанной черепно-мозговой травмой, чем определение отдельных компонентов перекисного окисления липидов и эндогенных антиоксидантов.
3. При первичном и раннеотсроченном остеосинтезе у больных с сочетанной черепно-мозговой травмой среднее число дней пребывания в стационаре составило 67,6, а при позднеотсроченном - 117,4.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ерюхин И.А., Шляпников С.А. (1997). Экстремальное состояние организма. С. Пб.: Эскулап.
2. Лебедев В.В., Охотский В.П., Каншин Н.Н. (1980). Неотложная помощь при сочетанных травматических повреждениях. М.: Медицина.
3. Halliwell B., Gutteridge J., Gross C.E (1992). J. Lab. Clin. Med. **119**, 598-620.
4. Хансон К.П. (1997) Вопр. мед. химии. **43**, 407-415.
5. Голиков П.П. (1988) Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. М.
6. Коган Б.М., Нечаев Н.Р. (1979) Лабораторное дело. №5, 301-303.
7. Shore P., Burkhalter A., Cohn V. (1959) J. Pharmacol. Exper. Ther. **127**, 132-136.
8. Каган В.Е., Орлов В.Н., Прилипко Л.Л. (1986) Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. - М.
9. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М (1987) Вопр. мед. химии, **33**, 118-122.
10. Duggan D.E. (1959). Arch. Biochem. Biophys. **84**, 116-122.
11. Ravin H.A (1961.). J. Lab. Clin. Med. **58**, 161-168.
12. Биленко М.В. (1989). Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.
13. Давыдов Б.В., Полумисков В.Ю., Голиков П.П (1991). Клиническая лабораторная диагностика. М., 48-49.
14. Матвеев С.П., Галанкина Е.И., Диденко А.А. (1997). Оказание помощи при сочетанной травме. М., 103-109.

Поступила 11.05.99.

## TIME COURSE OF BIOCHEMICAL STRESS REACTION INDUCTORS IN VARIOUS TACTICS FOR SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH A COMBINED TRAUMA OF CRANIUM AND LOWER EXTREMITIES

V.V.LEBEDEV, P.P.GOLIKOV, B.V.DAVYDOV, K.I.RAKHIMI, A.G.SUVALYAN,  
N.YU.NICKOLAYEVA, N.V.FIODOROVA, V.V.MARCHENKO

N.V.Sklifosovsky Institute for Emergency Medicine,  
B. Sukharevskaya str., 3, 129010 Moscow; fax: (095) 921-0202

In 31 patients after a craniocerebral trauma combined with a trauma of locomotor system (CCCT), and in 28 patients with only a limb fractures a time course (1, 3, 7, and 14 days) of biochemical stress reaction inductors (cortisol, serotonin, histamine, lipid peroxidation products) in various tactics of surgical treatment was studied.

It was established that CCCT in a significantly stronger degree increases cortisol and lipid peroxidation products' levels than an isolated locomotor system trauma. An early postponed surgical intervention in lower extremities in CCCT results in the same increase in the biochemical stress reaction inductors as a late postponed surgical intervention in the lower extremities.

In an early postponed osteosynthesis in CCCT patients, a mean term of hospital stay was 67 days, and in a late postponed one 117 days. The disability period was correspondingly 200 vs 315 days.

**Key words:** craniocerebral trauma, lower extremities trauma, stress reaction inductors, treatment tactics.