

## ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ПОЛИТРАВМАХ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ КОРРЕКЦИИ ПОЛИОКСИДОНИЕМ

Каримов М.Ю., Салохиддинов Ф.Б.

## КЎП СОНЛИ ЖАРОҲАТЛАНИШДА ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИ ВА УНИ ПОЛИОКСИДОНИЙ БИЛАН ТИКЛАШ ИМКОНИЯТЛАРИ

Каримов М.Ю., Салохиддинов Ф.Б.

## DYSFUNCTION OF THE ENDOTHELIUM IN POLYTRAUMA AND THE POSSIBILITY OF THEIR CORRECTION WITH POLYOXIDONIUM

Karimov M.Yu., Salohiddinov F.B.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** узун найсимон суякларни кўплаб синишида ва бошқа аъзолар билан биргаликда шикастланишида эндотелий дисфункцияси ва уни тиклаш йуллари. **Материал ва усуллар.** ТТАнинг 2-чи клиникаси травматология ва нейрохирургия бўлимига политравма билан тушган 48 беморларда текширувлар ўтказилди. Беморларнинг ёши 18дан 47гача бўлиб, улардан 34 эркак ва 14таси аёллар бўлди. Қон зардобида эндотелин миқдори Австриянинг «Biomedica» фирмаси Endotelin (1-21) тест-синамаларидан фойдаланилган ҳолда иммунофермент усулида, азот оксиди миқдори эса нитритлар ва нитратлар миқдорига кўра спектрофотометрда аниқланди. **Натижа:** беморларнинг қон зардобида политравманинг ўткир даврида эндотелин-1 миқдорини ортиши, азот оксиди метаболитларининг миқдорини эса камайиши кузатилди. Уларнинг ўзгариш даражаси жароҳатнинг оғирлигига ва беморнинг ҳолатига боғлиқ бўлди. Политравмани асоратсиз кечишида эндотелин-1нинг миқдори аста секинлик билан пасайиши, азот оксиди метаболитларини эса ортиши кузатилади, айниқса иммунокорректор полиоксидоний қўлланилганида. **Хулоса:** политравмаларда эндотелий дисфункциясининг ўзгариши организмининг адаптив мослашув жараёнларини белгилайди, жароҳатнинг оғирлик даражаси ва кечишини аниқлайди.

**Калит сўзлар:** политравма, травматик касаллик, даволаш, полиоксидоний, эндотелин-1, азот оксиди.

**Objective:** To study the role of endothelial dysfunction in combined and multiple injuries of long bones and the ways of its correction. **Materials and Methods:** 48 patients with polytrauma, who entered the Department of Traumatology and Neurosurgery of the 2<sup>nd</sup> TMA clinic at the age of 18-47 years, 34 men, 14 women were monitored. In the serum, the level of endothelin was determined by the enzyme immunoassay and the concentration of NO the sum of metabolites of nitrates and nitrites (NO<sub>2</sub> and NO<sub>3</sub>). **Results:** In patients with polytrauma in acute period, there is increase in serum levels of endothelin-1 and a decrease in the level of metabolites of nitric oxide. Their severity corresponds to the severity of the trauma and the patient's condition. Favorable course of polytrauma is characterized by moderate decrease in the level of endothelin-1 and increase in metabolites of nitric oxide in the dynamics of traumatic disease, especially with the appointment of immunocorrector polyoxidonium. **Conclusions:** In polytrauma, endothelial dysfunction reflects the adaptive reactions of the body, it allows to determine the severity of the injury and predict the outcome.

**Key words:** polytrauma, traumatic disease, treatment, polyoxidonium, endothelin-1, nitric oxide.

В последнее время в мире наметилась четкая тенденция к росту количества чрезвычайных ситуаций [2,4,6,8]. Наиболее распространенными являются дорожно-транспортные происшествия, которые чаще других катастроф мирного времени (почти в 70% случаев), ведут к механическим и другого рода повреждениям [2,4,6]. Изучение деятельности функциональных систем при травматической болезни и закономерностей формирования адаптационных реакций, а также восстановления функций жизнеобеспечения организма на экстремальные условия и пределы их устойчивости под действием повреждающих факторов поможет специалистам подобрать необходимую терапию, которая в конечном итоге позволит добиться успеха в лечении пострадавших [3,7,8].

В формировании и исходе шока как типовой реакции организма на агрессию принимают участие различные регуляторные и исполнительные системы, среди которых одно из главных мест, бесспорно, занимает эндотелиальная система [8]. Многогранность реакции сосудистой стенки на любые травматические повреждения в настоящее время не вызывает сомнений [3,7,10]. Морфологическая перестройка, репарация стенки артерии как в зоне сосудистого шва, так и в области травмы неразрывно связана с биохимическими изменениями в стенке артерии, с изменениями эндотелиальной функции, воспалительной реакцией на травму. В настоящее время накоплено достаточно

сведений о сути морфологических изменений. В упрощенном виде эти изменения сводятся либо к физиологической репарации стенки артерии, либо к развитию гиперплазии интимы артерии в зоне интервенции [3,7].

Согласно современным представлениям функциональное состояние эндотелия во многом зависит от активности эндотелина-1 (Э-1) и оксида азота (NO) [5,7,9,11]. Эндотелин-1 функционирует как локальный гормон, оказывающий аутокринное/паракринное действие на гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов, фибробласты, перитциты, обладает выраженным продолжительным вазоконстрикторным действием. Естественным антагонистом его является NO – вазодилататор, обладающий широким спектром биологических эффектов.

### Цель исследования

Изучение роли дисфункции эндотелия при сочетанных и множественных травмах длинных костей и пути его коррекции.

### Материал и методы

Под наблюдением были 48 больных с политравмой, поступивших в отделение травматологии и нейрохирургии 2-й клиники ТМА, в возрасте от 18 до 47 лет, из них 34 (70,8%) мужчины и 14 (29,2%) женщин. По механизму травмы больные распределялись следующим образом: бытовые – у 11 (22,9%), производственные – у 8 (16,7%), уличные – у 3 (6,25%), в результате дорожно-транспортного происшествия – у 19 (39,6%), кататравма – у 4 (8,3%),

спортивная – у 3 (6,25%). Открытые переломы имели место у 11 (22,9%) пострадавших, закрытые переломы – у 37 (77,1%). При этом переломы бедренной кости наблюдались у 17 больных; у 31 большого был перелом костей голени. По типу повреждения распределение проводилось согласно классификации АО-ASIF: A1 – 16, A2 – 8, A3 – 1, B1 – 3, B2 – 1, C1 – 7, C2 – 9, C3 – 3 [4,8].

Из сочетанных повреждений у 24 пострадавших диагностирована закрытая черепно-мозговая травма (ЗЧМТ) в виде сотрясения головного мозга, у 5 – ЗЧМТ в виде ушиба головного мозга; закрытый перелом плечевой кости с повреждением плечевой артерии, переломы ребер, осложненные гемотораксом, наблюдались у 2 больных. Из множественных травм у 3 больных имел место перелом костей голени в сочетании с компрессионным переломом тел поясничных и грудных позвонков, у 5 – перелом бедренной кости и костей таза, у 5 – перелом костей голени и плечевой кости, у 3 – перелом бедренной кости и костей голени, у 1 – перелом костей голени обеих конечностей.

При открытых переломах первичная хирургическая обработка ран с остеосинтезом стержневым аппаратом произведена у 5 (10,4%) больных, компрессионно-дистракционный остеосинтез аппаратом Илизарова выполнен у 3 (6,25%) пациентов, спицами – у 3 (6,25%). В отсрочено-плановом порядке остеосинтез накостной пластиной осуществлен у 11 (22,9%) пострадавших, интрамедуллярный остеосинтез – у 6 (12,5%), блокирующий интрамедуллярный остеосинтез у 12 (25%). При сочетании переломов костей таза наложение спице-стержневого аппарата выполнено у 7 больных. 8 (16,7%) больных продолжили консервативное лечение, т.к. на контрольной рентгенографии стояние костных отломков длинных костей было удовлетворительным.

Все больные получали комплексное лечение: инфузионно-трансфузионную терапию; инотропную, сосудистую и респираторную поддержку; энтеральное питание; антибактериальную терапию. 27 пострадавших (контрольная группа) продолжали получать базисную терапию, 21 пострадавшему (основная группа) дополнительно проводили иммунологическую терапию с включением полиоксидония в течение 10 дней в дозе 6 мг внутримышечно через день №5.

Для оценки общего состояния организма больного и его гомеостатических функций, кроме традиционных клинико-рентгенологических исследований (рентгенография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, общий анализ крови и мочи, биохимия крови и др.), анализировали изменения эндотелия. Для получения объективных данных у больных с множественными и сочетанными повреждениями определяли уровень ЭТ-1 иммуноферментным методом с использованием набора Endotelin (1-21), фирмы Biomedica (Австрия) и концентрацию NO по сумме метаболитов нитратов и нитритов (NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub>) [1]. Анализ количественных показателей проводили на персональном компьютере Pentium IV под управлением операционной системы Microsoft Windows 2000 Server, с использованием статистических программ Microsoft Excel и Microsoft Access, с определением средних значений (M), средней ошибки (m). Достоверность отличия показателей определялась с использованием t-критерия Стьюдента с достоверностью p≤0,001 и p≤0,005.

**Результаты и обсуждение**

В реализации воспалительного ответа, развитии органной дисфункции большую роль отводят эндотелину сосудистого эндотелия, осуществляющему свое влияние посредством рецепторов в тканях различных органов и систем [7]. Уровень ЭТ-1 в сыворотке крови пострадавших с политравмой двух групп на 3-и сутки поступления в клинику достоверно увеличивался соответственно в

2,57 (p<0,001) и 2,47 (p<0,001) раза (табл.). Значения его колебались в широких пределах (от 23,77 до 32,04 пг/мл), что было связано с тяжестью травмы, состоянием шока и наличием тяжелых повреждений внутренних органов. Так, если у пациентов с множественными травмами значения данного показателя колебались в пределах от 23,77 до 28,48 пг/мл, то у пациентов с сочетанными травмами – от 27,21 до 32,04 пг/мл. При переломах крупных костей, особенно со смещением костных отломков и при наличии значительного сдавления мягких тканей, уровень эндотелина-1 возрастал более выражено.

На 7-е сутки после оперативного вмешательства (osteosintez различными способами) у пострадавших отмечалось некоторое снижение уровня ЭТ-1 у больных контрольной и основной групп соответственно в 1,55 раза (p<0,05) и 1,84 раза (p<0,01). То есть более выражено это снижение проявлялось у пациентов, дополнительно получавших полиоксидоний. Однако изучаемый показатель все еще оставался достоверно выше, чем у практически здоровых лиц. Вместе с тем следует отметить, что у пациентов с сочетанными травмами и перенесших тяжелые оперативные вмешательства уровень ЭТ-1 сохранялся высоким. По мере стабилизации гомеостатических констант организма уровень ЭТ-1 в сыворотке крови постепенно приблизился к значениям практически здоровых лиц, также более выражено при применении полиоксидония.

**Таблица**

**Уровень эндотелина-1 и метаболитов оксида азота в сыворотке крови у больных с политравмами контрольной (числитель) и основной (знаменатель) групп, M±m**

Группа	Практически здоровые	Сроки исследования, сут		
		3-и	7-е	14-е
NO, мкмоль/л	19,43±1,22	8,97±0,63* 9,12±0,76*	12,98±0,83* 15,71±0,54	15,78±1,12* 17,62±1,34
Эндотелин-1, пг/мл	7,67±0,47	19,71±1,32* 18,98±1,44*	12,70±0,98* 10,33±0,76*	9,11±0,68* 8,04±0,48

**Примечание. \*-(p<0,05) по сравнению с данными практически здоровых лиц.**

В физиологическом состоянии биологически активные вещества, синтезируемые эндотелием, создают условия для адекватного местного кровотока, синтезируя мощные антикоагулянты, являющиеся и вазодилаторами, тем самым обеспечивая трофику органов и выполняя защитную функцию благодаря наличию в эндотелии высокоорганизованных механизмов саморегуляции [5,9,11]. К числу вазодилаторов, синтезируемых эндотелием, относится оксид азота. При анализе содержания конечных метаболитов оксида азота в сыворотке крови пострадавших контрольной и основной групп выявлено достоверное снижение их соответственно в 2,17 (p<0,001) и 2,13 (p<0,001) раза. Этот показатель также колебался в широких пределах в зависимости от тяжести травмы, наличия шока и сочетанного повреждения других органов и систем. В ходе динамического наблюдения за пострадавшими после оперативных вмешательств регистрировалось постепенное увеличение его содержания у пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода. У остальных больных изучаемый показатель имел лишь тенденцию к увеличению. На 7-е сутки после оперативных вмешательств содержание конечных метаболитов оксида азота у больных контрольной и основной групп по сравнению с исходным значением статистически значимо возросло соответственно в 1,45 (p<0,05) и 1,72 (p<0,05) раза, оставаясь, однако ниже, чем у практически здоровых лиц. К 14-м суткам наблюдения уровень этих соединений возрос соответственно в 1,76 (p<0,01) и 1,93 (p<0,01) раза, несколько приблизившись к нормативным величинам, особенно у пострадавших, получавших полиоксидоний.



Следует отметить, что NO оказывает прямое ингибирующее влияние на гиперплазию, что важно в связи с тем, что и при гибели клетки путём некроза возможны варианты активации гиперпластических процессов в эндотелии [5,9]. Это объясняется тем, что при гибели и разрушении клетки некротическим путём в межклеточное пространство выходят компоненты клетки, которые индуцирует местную воспалительную реакцию. Оксид азота, помимо описанных положительных свойств, является функциональным антагонистом Э-1. Выявленная нами экспрессия Э-1 при политравмах вызывает спазм сосуда, следовательно, может выступать в качестве промотора гиперплазии, тогда как высокая концентрация NO способствует вазодилатации и опосредованно снижает вероятность развития гиперплазии интимы. С другой стороны, высокая концентрация ЭТ-1 может оказывать ингибирующее влияние на экспрессию на синтазы оксида азота и образование нитрооксида в стенке сосудов [5], что в наших исследованиях проявлялось минимальными значениями соотношения нитриты/ЭТ-1.

У больных, находящихся в состоянии травматического шока, начиная с первых суток травмы, развиваются как приспособительные, так и патологические реакции иммунной системы [7,10]. Видимо, применение в этих условиях полиоксидония приводит к стабилизации иммунной системы и, как следствие, способствует более выраженному восстановлению функциональных показателей эндотелия.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об адаптивных изменениях в стенке сосудов при травме и после оперативного лечения. Комплексный их анализ позволяет определить тяжесть травмы и состояния больного, прогнозировать присоединение развития осложнений, а также наметить пути коррекции патологических изменений.

#### Выводы

1. У больных с политравмой в остром периоде отмечается дисфункция эндотелия, проявляющаяся повышением содержания в сыворотке крови эндотелина-1 и снижением уровня метаболитов оксида азота.

2. Выраженность дисфункции эндотелия соответствует тяжести травмы и состояния больного.

3. Благоприятное течение политравмы характеризуется умеренным снижением уровня эндотелина-1 и повышением метаболитов оксида азота в динамике травматической болезни, особенно при назначении иммунокорректора полиоксидония.

#### Литература

1. Азимов Р.К., Комарин А.С. Патофизиология обмена монооксида азота: Метод. рекомендации. – Ташкент, 2005. – 29 с.
2. Валиев Э.Ю. Оптимизация лечебно-диагностического процесса сочетанных повреждений опорно-двигательного аппарата (Клинико-экспериментальное исследование): Дис. ... д-ра мед.

наук. – Ташкент, 2009. – 275 с.

3. Гайдук С.В. Травматическая болезнь и синдром полиорганной дисфункции – актуальные проблемы медицины критических состояний // Рос. вестн. воен.-мед. акад. – 2008. – Т. 21, №1, прил. – С. 66-70.

4. Гуманенко Е.К., Козлова В.К. Политравмы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 608 с.

5. Дисфункция эндотелия; Под ред. проф. Н.Н. Петрищева. – СПб, 2003. – 184 с.

6. Попов В.Л., Караваев В.М. Объем повреждений как критерий оценки смертельной сочетанной травмы у детей // Суд.-мед. экспертиза. – 2013. – №3. – С. 43-45.

7. Самохвалов И.М., Сосюкин А.Е., Немченко М.С. и др. Мониторинг состояния иммунной системы и эндотелия кровеносных сосудов в прогнозе развития тяжелого сепсиса у пострадавших при политравме // Рос. вестн. воен.-мед. акад. – 2009. – Т. 28, №4. – С. 37-41.

8. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы: Практик. руководство для врачей и травматологов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 512 с.

9. Титов В.Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин // Рос. кардиол. журн. – 2008. – Т. 69, №1. – С. 71-85.

10. Усмонхонов О.А., Джалилов П.С., Ибрагимов У. Особенности иммунного статуса в реабилитационном периоде при сочетанной травме // Паллиатив. медицина и реабилитация. – 2000. – №1-2. – С. 86.

11. Шевченко Ю.Л., Асташев П.Е., Матвеев С.А., Гудымович В.Г. Эндотелий – структурная основа системы кровообращения: история проблемы // Вестн. Нац. мед.-хир. центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, №29. – С. 34-42.

#### ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ПОЛИТРАВМАХ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ КОРРЕКЦИИ ПОЛИОКСИДОНИЕМ

Каримов М.Ю., Салохиддинов Ф.Б.

**Цель:** изучение роли дисфункции эндотелия при сочетанных и множественных травмах длинных костей и пути ее коррекции. **Материал и методы:** Под наблюдением были 48 больных с политравмой, поступивших в отделение травматологии и нейрохирургии 2-й клиники ТМА, в возрасте от 18 до 47 лет, мужчин 34, женщин 14. В сыворотке крови определяли уровень эндотелина иммуноферментным методом и концентрацию NO по сумме метаболитов нитратов и нитритов ( $NO_2$  и  $NO_3$ ). **Результаты:** у пострадавших с политравмой в остром периоде отмечается повышение содержания в сыворотке крови эндотелина-1 и снижение уровня метаболитов оксида азота. Выраженность их соответствует тяжести травмы и состояния больного. Благоприятное течение политравмы характеризуется умеренным снижением уровня эндотелина-1 и повышением метаболитов оксида азота в динамике травматической болезни, особенно при назначении иммунокорректора полиоксидония. **Вывод:** при политравме дисфункция эндотелия отражает адаптивные реакции организма, позволяет определить тяжесть травмы и прогнозировать исход.

**Ключевые слова:** политравма, травматическая болезнь, лечение, полиоксидоний, эндотелин-1, оксид азота.

