

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамович С.Г., Федотченко А.А.* Способ определения адренергической реактивности сосудов // Патент РФ на изобретение № 2164689 от 27.03.2001 г.
2. *Абрамович С.Г., Шербакова А.В., Михалевич И.М. и др.* Способ определения биологического возраста человека // Патент РФ № 2294692 от 10.03.2007 г.
3. *Александр Ф.* Психосоматическая медицина. Принципы и применение. — М.: Институт общегуманитарных исследований, 2004. — 336 с.
4. *Белозерова Л.М.* Онтогенетический метод определения биологического возраста человека // Успехи геронтологии. — 1999. — Вып. 3. — С.143-149.
5. *Валуев В.Е.* Влияние некоторых заболеваний внутренних органов и факторов риска на биологический возраст у военнослужащих: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1996. — 20 с.
6. *Войтенко В.П., Токарь А.В., Полохов А.М.* Методика определения биологического возраста человека // Биологический возраст. Наследственность и старение. Геронтология и гериатрия. — Киев, 1984. — С.133-137.
7. *Волков В.С., Романова Н.П.* Порог вкусовой чувствительности к поваренной соли и неоднородность артериальной гипертензии у лиц молодого возраста // Матер. I Всерос. конф. «Профилактическая кардиология». — М., 2000. — С.360-361.
8. *Гриценгер В.Р., Широков В.П., Суфтин С.Г. и др.* Биологический возраст военнослужащих // Вопросы клинической и профилактической медицины. Тез. науч. работ, посвящ. 30-летию Военно-медицинского факультета при Саратовском ГМУ. — Саратов, 1995. — С.41.
9. *Демин А.А., Скачедубов В.Ю., Серый М.И. и др.* Совершенствование системы медико-психологической реабилитации военнослужащих, перенесших экстремальные стрессовые воздействия // Перспективы развития медико-психологической реабилитации военнослужащих органов Федеральной службы безопасности и пограничных войск. Материалы межрегиональной науч.-практич. конф. — Иркутск, 2004. — С.57-59.
10. *Левицкий Е.Ф., Барабаш Л.В., Зайцев А.А.* Новый подход к вопросам медицинской реабилитации участников вооруженных конфликтов // Вопр. курортол., физиотерапии и ЛФК. — 2007. — № 3. — С.34-36.
11. *Мельников В.М.* К теории изучения безопасного поведения личности в экстремальных условиях деятельности // Актуальные вопросы совершенствования системы медико-психологической реабилитации военнослужащих ВСБ России, принимавших участие в контртеррористических операциях. Материалы межрегиональной науч.-практич. конф. — Иркутск, 2006. — С.55-59.
12. *Подколзин А.А., Крутько В.Н., Донцов В.Н. и др.* Количественная оценка показателей смертности, старения, продолжительности жизни и биологического возраста. — М., 2001. — 56 с.

Адрес для переписки:

664079, Иркутск, мкр Юбилейный, 100, ИГИУВ

Абрамович Станислав Григорьевич - зав. кафедрой физиотерапии и курортологии, д.м.н., профессор.

© КУЖЕЛИВСКИЙ И.И., УРАЗОВА О.И., СЛИЗОВСКИЙ Г.В., МАСЛИКОВ В.М. — 2008

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ОСТЕОКАЛЬЦИНА И ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ НА ФОНЕ КРИОЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ПЕРЕЛОМАМИ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

И.И. Кужеливский, О.И. Уразова, Г.В. Слизовский, В.М. Масликов

(Сибирский государственный медицинский университет, Томск, ректор — академик РАМН, проф., д.м.н. В.В. Новицкий, кафедра детских хирургических болезней, зав. — к.м.н., доц. В.М. Масликов, кафедра патофизиологии, зав. — академик РАМН, проф., д.м.н. В.В. Новицкий)

Резюме. *Обследовано 65 детей в возрасте от 3 до 14 лет с закрытыми переломами длинных трубчатых костей, 32 из которых получали локальное криолечение, 33 — лечение по традиционной методике. Исследована динамика содержания остеокальцина в крови и показателей гемостаза (протромбиновое время, активированное парциальное тромбопластиновое время и содержание фибриногена в плазме крови) в процессе (на 14-е и 30-е сутки) лечения. Выявлено, что у детей переломы длинных трубчатых костей сопровождаются снижением концентрации остеокальцина (Ок) в сыроворотке крови (более выраженным у детей 3-7 лет, чем 8-14 лет) и гипокоагуляцией вследствие нарушений внешнего и внутреннего путей свертывания крови. При этом показано, что использование стандартного метода лечения переломов не обеспечивает нормализации уровня Ок и гемостазиологических показателей крови, в то время как применение криовоздействия способствует поддержанию стабильного уровня Ок в крови и нормализации показателей коагуляционного гемостаза уже на 14-е сутки лечения.*

Ключевые слова: *переломы длинных трубчатых костей, остеокальцин, гемостаз, криолечение, активация остеогенеза.*

THE DYNAMICS OF OSTEOCALCIN CONTENT AND HEMOSTASIS INDICES OF BLOOD AT THE FRACTURES OF LONG BONES IN CHILDREN UNDER THE CRYOTHERAPY

I.I. Kuzhelivsky, O.I. Urazova, G.V. Slizovsky, V.M. Maslikov
(Siberian State Medcal University, Tomsk)

Summary. *65 3-14 year old children with closed fractures of long bones were examined (32 patients were treated by the method of local cryotherapy and 33 patients were treated by the traditional method). The dynamics of osteocalcin content in blood and hemostasis indices (prothrombin time, activated partial thromboplastin time and fibrinogen content in blood plasma) during the treatment on the 14th and 30th day. It was discovered that fractures of long bones in children are accompanied by the reduction of osteocalcin in blood plasma (more evident in 3-7 year old children, than in 8-14 year old) and by incoagulability as a result of impaired external and internal ways of hemopexis. It is proved that application of standard method of fracture treatment does not provide normalization of osteocalcin-level and blood hemostasis indices, while cryotherapy promotes maintenance of stable osteocalcin-level in blood and normalization of coagulative hemostasis indices on the 14th day of treatment.*

Key words: *fractures of long bones, osteocalcin, hemostasis, cryotherapy, osteogenesis activation.*

Возрастающий интерес к проблеме репарации костной ткани связан не только с ростом числа детей с травмами опорно-двигательного аппарата, но также с уве-

личением числа осложнений, формирующихся в процессе лечения переломов, несмотря на применение современных методов терапии. В последние годы в детс-

кой практике отмечается тенденция к удлинению сроков консолидации и увеличению случаев неполноценного остеогенеза при переломах костей [10,11]. Известно, что длительная обездвиженность приводит к значительной деминерализации костной ткани, поскольку в отсутствие нагрузки на скелет активность остеобластов снижается, а активность остеокластов не изменяется. В результате резорбция костной ткани преобладает над ее образованием [10]. Также на развитие посттравматического остеопороза оказывает влияние анаэробизация процессов обмена в костной ткани вследствие длительной гипокинезии [14].

Патологические изменения при повреждениях костей не ограничиваются механическими нарушениями. Важна роль микроциркуляции, иннервации, метаболизма и многих других местных и общих факторов, определяющих особенности остеогенеза и остеорепарации. Наиболее перспективным и интенсивно изучаемым маркером образования костной ткани является остеокальцин. Его физиологическая роль до конца не определена. Есть предположения об участии белка в процессах минерализации кости в качестве мессенджера витамина D, получены косвенные доказательства взаимосвязи белка с минерализацией костного матрикса [2,8,16].

В основе патологических изменений, обуславливающих задержку сращения костей при переломе, лежат нарушения органического матрикса костной ткани. Особая роль отводится процессам свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты, поскольку костная травма сопряжена с воспалением, стрессом и ишемией, которые активируют свободнорадикальные механизмы [4,12]. Система гемостаза, обеспечивая, с одной стороны, жидкое состояние циркулирующей крови, а с другой — предупреждение и купирование кровотечений, является одной из наиболее лабильных систем организма [1]. Даже в состоянии относительного физиологического покоя гемостатический потенциал крови постоянно колеблется, не говоря уже о реакции на травму опорно-двигательного аппарата. В связи с этим, возникающее нарушение динамического равновесия между коагуляционными и фибринолитическими компонентами системы гемостаза при травме может привести к тромбоэмболическим осложнениям, частота которых возросла за последние десятилетия, что определяет актуальность данной проблемы [1,6,7]. В условиях гипоксии репаративные процессы искажаются и идут по пути формирования грубых рубцов и кальцификации мягких тканей [3,11].

Целью настоящей работы явилось исследование содержания остеокальцина в крови и показателей гемостаза у детей с травматическими повреждениями длинных трубчатых костей для оценки эффективности криолечения костных переломов.

Материалы и методы

Обследовано 65 детей (40 мальчиков и 25 девочек) в возрасте 3-14 лет с переломами длинных трубчатых костей

(закрытых, не требующих оперативного лечения, без сочетанных травм). Дети были разделены на группы по возрасту (3-7 и 8-14 лет) и методу лечения (стандартный метод и с применением криовоздействия) (табл. 1). Обследование проводилось в динамике — до лечения и на 14-е и 30-е сутки после начала лечения.

Таблица 1

Распределение обследованных больных с переломами длинных трубчатых костей по возрасту, полу и методу лечения

Методы лечения больных	Возраст обследуемых больных, лет	Число обследованных больных, n		
		мальчики	девочки	Всего
Криолечение (1 группа)	3-7	13	4	17
	8-14	8	7	15
Стандартный метод лечения (2 группа)	3-7	11	9	20
	8-14	8	5	13

Материалом исследования служила сыворотка и плазма крови.

Процедура криовоздействия проводилась в первые сутки поступления больного в клинику с целью предупреждения гемодинамических нарушений, улучшения агрегатного состояния крови, предотвращения развития отека, уменьшения болевых ощущений. Криообработка кожи осуществлялась предварительно охлажденным в жидком азоте криоапликатором — катком из пористого никелида титана в зоне перелома.

Определение содержания остеокальцина (Ок) в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом с использованием набора Nordic Bioscience Diagnostics A/S N-MID Osteocalcin One Step ELISA (США), согласно инструкции фирмы-производителя. Регистрация оптической плотности проб проводилась на анализаторе Multiskan Ex фирмы Thermo ELECTRON CORPORATION 9 (США) при длине волны 450 нм. Расчет результатов проводили по калибровочной кривой. Результаты выражали в нг/мл.

Оценка параметров коагуляционного гемостаза проводилась с помощью общепринятых методов исследования. Определяли протромбиновое время (ПВ), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) и содержание фибриногена (ФГ) в плазме крови [1]. Статистическая обработка выполнялась в пакете прикладных программ Statistica v.6.0. Значимы при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования было установлено, что среднее содержание Ок в сыворотке крови у здоровых детей 3-7 лет ($n=7$) составило $83,95 \pm 5,71$ нг/мл, а у здоровых детей 8-14 лет ($n=7$) — $104,02 \pm 3,90$ нг/мл.

Содержание Ок у детей 3-7 и 8-14 лет 1 группы до лечения оказалось в пределах возрастной нормы, в то время как у детей 2 группы оно было существенно ниже контрольного уровня. Наряду с этим, у детей 8-14 лет во 2-й группе содержание Ок было достоверно выше, чем у детей 3-7 лет (табл. 2).

На 14-й день лечения содержание Ок в сыворотке крови у детей 3-7 лет в обеих группах оказалось ниже, чем у детей 8-14 лет (табл. 2). Кроме того, у детей 3-7 и 8-14 лет 2 группы оно было ниже, чем в контроле и у детей соответствующего возраста 1 группы. На 30-й день терапии уровень Ок претерпевал выраженное снижение по сравнению с предыдущим периодом исследования и нормой в обеих группах (табл. 2).

Анализируя данные, можно отметить, что в результате локального криовоздействия при переломах длинных трубчатых костей неизменный (на 14-е сутки) или более высокий, чем у больных 2 группы (на 30-е сутки лечения) уровень Ок в крови обеспечивает более интенсивное течение репаративного остеогенеза и ускоренное образование костной мозоли.

Одновременно с этим, у детей при переломах длин-

Содержание остеокальцина в крови у детей 3-7 и 8-14 лет при переломах длинных трубчатых костей (X±m)

Содержание остеокальцина, нг/мл	Дети с переломами длинных трубчатых костей			
	с криолечением (1 группа)		со стандартным лечением (2 группа)	
	3-7 лет (n=17)	8-14 лет (n=15)	3-7 лет (n=20)	8-14 лет (n=13)
До лечения	83,89±5,56	93,08±12,40	68,12±3,42 p1<0,05, p4<0,05	83,44±4,04 p1<0,05, p2<0,05, p3<0,05
На 14-й день лечения	72,40±2,46 p4<0,05	91,91±13,10 p3<0,05	57,94±4,04 p1<0,05, p2<0,05, p4<0,05	72,89±3,45 p1<0,05, p2<0,05, p3<0,05
На 30-й день лечения	65,32±2,09 p1<0,05, p4<0,05	69,11±4,23 p1<0,05, p4<0,05	59,65±2,92 p1<0,05, p4<0,05	59,92±2,31 p1<0,05, p4<0,05

Примечание здесь и в табл. 3: p1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями у здоровых детей соответствующего возраста, p2 – у детей с переломами 1 и 2 группы соответствующего возраста, p3 – у детей 3-7 и 8-14 лет, p4 – по сравнению с показателями у детей с переломами длинных трубчатых костей аналогичного возраста и группы исследования до лечения.

ных трубчатых костей отмечалось изменение показателей коагуляционного гемостаза (табл. 3).

Удлинение АПТВ, как известно, свидетельствует о гипокоагуляции крови, что может быть связано с вы-

Таблица 3

Показатели коагуляционного гемостаза у детей 3-7 и 8-14 лет при переломах длинных трубчатых костей (X±m)

Показатель	Сроки обследования	Дети с переломами длинных трубчатых костей			
		с криолечением (1 группа)		со стандартным лечением (2 группа)	
		3-7 лет (n=17)	8-14 лет (n=15)	3-7 лет (n=20)	8-14 лет (n=13)
ПВ, с	до лечения	21,60±0,78 p1<0,05	21,40±0,83 p1<0,05	21,90±0,73 p1<0,05	22,00±0,83 p1<0,05
	на 14-й день лечения	16,00±0,31 p4<0,05	14,60±0,60 p4<0,05	18,90±0,45 p1<0,05, p2<0,05, p4<0,05	19,40±0,56 p1<0,05, p2<0,05, p4<0,05
	на 30-й день лечения	14,00±0,60 p4<0,05, p5<0,05	14,10±0,53 p4<0,05	15,00±0,49 p4<0,05, p5<0,05	14,00±0,61 p4<0,05, p5<0,05
АПТВ, с	до лечения	41,40±0,81 p1<0,05	41,40±0,83 p1<0,05	39,20±1,10 p1<0,05	41,70±1,06 p<0,05
	на 14-й день лечения	33,10±0,86 p4<0,05	32,70±0,80 p4<0,05	35,00±0,87 p4<0,05	28,80±1,32 p4<0,05
	на 30-й день лечения	30,80±0,67 p4<0,05, p5<0,05	31,70±0,72 p4<0,05, p5<0,05	26,60±1,05 p1<0,05, p4<0,05, p5<0,05	24,40±1,33 p1<0,05, p4<0,05, p5<0,05
ФГ, г/л	до лечения	2,92±0,54	3,53±0,56	3,10±0,85	3,41±0,78
	на 14-й день лечения	2,26±0,29	3,00±0,64	2,76±0,54	2,71±0,52
	на 30-й день лечения	2,44±0,64	2,93±0,52	2,57±0,39	2,64±0,69

Примечание: ПВ – протромбиновое время, АПТВ – активированное парциальное тромбoplastиновое время, ФГ – фибриноген, p5 - уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями у детей с переломами длинных трубчатых костей аналогичного возраста и группы исследования на 14-й день после начала соответствующего лечения.

В результате проведенного исследования было показано удлинение АПТВ в группах детей 3-7 и 8-14 лет при переломах длинных трубчатых костей до лечения по сравнению с группой здоровых доноров (35,10±1,32 с – у детей 3-7 лет и 35,70±1,27 с – у детей 8-14 лет) (p<0,05). На данном этапе в группе детей 3-7 и 8-14 лет с последующим криолечением АПТВ удлинялось в среднем в 1,2 раза, а в группах детей 3-7 и 8-14 лет с дальнейшим применением стандартного метода лечения – в 1,1 и 1,2 раза соответственно.

раженным поражением компенсаторных механизмов системы регуляции агрегатного состояния крови под влиянием травмы опорно-двигательного аппарата [5].

Наряду с этим, в обеих группах больных было показано удлинение ПВ по сравнению со значениями в контрольной группе (15,40±0,48 с – у детей 3-7 лет и 15,30±0,63 с – у детей 8-14 лет) (p<0,05) в среднем в 1,4 раза.

При определении количества ФГ в группах детей 3-7 и 8-14 лет при переломах длинных трубчатых костей

до и на фоне лечения значимых различий по сравнению с нормой установлено не было ($2,75 \pm 1,07$ г/л — у детей 3-7 лет и $2,82 \pm 1,13$ г/л — у детей 8-14 лет, $p > 0,05$) (табл. 3).

На 14-е сутки после перелома у детей с применением стандартного метода лечения наблюдались разнонаправленные сдвиги коагуляционных тестов: удлинение ПВ на фоне нормализации АПТВ на 14-е сутки от начала терапии и, напротив, нормализация ПВ при одновременном укорочении АПТВ к 30-м суткам лечения. Однако в группе детей 3-7 и 8-14 лет с применением криолечения переломов длинных трубчатых костей АПТВ и ПВ полностью нормализовались (табл. 3).

Это можно объяснить тем, что в результате проводимого криолечения в крови снижается уровень катехоламинов, являющихся важным патогенетическим фактором в развитии коагулопатии. Известно, что в раннем периоде после травмы концентрация катехоламинов в крови возрастает в десятки раз [4,9,17]. Избыток катехоламинов, действуя через аденилатциклазную систему, вызывает повышенную аккумуляцию Ca^{2+} в клетках, активацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в органах и тканях. Гиперкатехоламинемия, усиливая агрегацию тромбоцитов, повышает выброс в кровоток тромбопластических факторов из тромбоцитов, активизирует сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза, а также способствует высвобождению тромбопластических веществ из стенки сосудов, активирующих коагуляционное звено гемостаза. Триггерным механизмом реализации посттравматической гемостазиопатии является одновременная активация клеточного и плазменного звеньев системы гемостаза [4,6, 17].

На 30-й день лечения ПВ у детей 3-7 и 8-14 лет 1 и 2 группы, а также АПТВ у детей, прошедших криолечение, соответствовали норме, в то время как у детей обеих возрастных групп на фоне стандартного способа терапии ПВ оказалось значительно ниже, чем у здоровых

детей, до начала терапии и на 14-й день лечения ($p < 0,05$) (табл. 3).

Тот факт, что у детей с переломами длинных трубчатых костей, получавших криолечение, показатели коагуляционного гемостаза нормализовались уже к 14-му дню, свидетельствует о том, что применение криолечения при переломах длинных трубчатых костей позволяет предупредить нарушения коагуляционного гемостаза и создает наилучшие условия для образования костной мозоли. На основании данных литературы, раннее применение охлаждения используется с целью предотвращения отека тканей в области перелома, чему способствует кратковременный спазм сосудов. Установлено, что под влиянием холода в тканях происходит накопление продуктов распада, которые действуют подобно аутокатализаторам, ускоряющим регенеративные процессы в области перелома [14].

Таким образом, у детей переломы длинных трубчатых костей сопровождаются снижением концентрации остеокальцина в сыворотке крови (более выраженным у детей 3-7 лет, чем 8-14 лет) и гипокоагуляцией вследствие нарушений внешнего и внутреннего путей свертывания крови. При лечении переломов длинных трубчатых костей с применением криовоздействия вне зависимости от возраста ребенка нормализация показателей внешнего и внутреннего механизмов коагуляционного гемостаза достигается на 14-й день лечения, в то время как использование стандартного метода лечения не обеспечивает их полного восстановления. Поддержание стабильного уровня Ок в результате локального криовоздействия пористыми аппликаторами из никелида титана при переломах длинных трубчатых костей в совокупности с улучшением показателей коагуляционного гемостаза позволяет оптимизировать регенерацию костной ткани и как исход — создание наилучших условий для адекватной консолидации в зоне перелома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 296 с.
2. Волков М.В., Дедова В.Д. Детская ортопедия: учебник — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1980. — 312 с.
3. Герасимов А.М., Фурицева Л.Н. Биохимическая диагностика в травматологии и ортопедии. — М.: Медицина, 1986. — 234 с.
4. Долгих В.Т., Разгонов Ф.И., Шкунова Л.Г. Нарушения коагуляционных свойств крови в раннем посттравматическом периоде и их профилактика // Анестезиология и реаниматология. — 2004. — № 6. — С.35-40.
5. Ивченко О.А., Саадех Р.Д. Состояние системы гемостаза у больных при переломах трубчатых костей нижних конечностей // Сборник трудов областной клинической больницы. — 2002. — Вып. 9. — С.14-16.
6. Камышиников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. В 2 т. Т. 1. — 2-е изд. — Минск: Интерпрессервис, 2003. — 495 с.
7. Котельников Г.П., Кондурцев В.А., Чеснокова И.Г. Травматическая болезнь: клинико-патогенетическое, диагностическое и прогностическое значение изменений в системе гемостаза // Клиническая медицина. — 1998. — № 1. — С.31-34.
8. Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е. Маркеры костного ремоделирования: общие представления и клиническое значение при поражении скелета у онкологических больных // Вопросы онкологии. — 2001. — № 1. — С.18-33.
9. Минченко Б.И., Беневоленский Д.С., Тишенина Р.С. Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Часть II. Образование кости // Клиническая лабораторная диагностика. — 1999. — № 4. — С.11-17.
10. Наточин Ю.В. Механизмы мочеобразования // Нефрология: руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. — М.: Медицина, 2000. — С.24-48.
11. Озанов В.С., Бакулин А.В., Новиков В.Е., Мурашко Л.М. Изменения костной ткани человека в космическом полете и некоторые закономерности и особенности // Остеопороз и остеопатии. — 2005. — № 1. — С.2-6.
12. Пичхадзе И.М. Некоторые новые направления в лечении переломов костей и их последствий // Вестник травматологии и ортопедии. — 2001. — № 2. — С.40-43.
13. Попов В.П., Акбашева О.Е., Кашеварова А.А. Влияние контрикала на перекисное окисление липидов у пострадавших с травмой опорно-двигательного аппарата // Настоящее и будущее технологичной медицины: Матер. Всероссийской науч.-практ. конф. — Новосибирск: Издатель, 2002. — С.127-128.
14. Развитие и применение криогенной техники в медицине: Материалы Всесоюз. конф. — М., 1980. — 120 с.
15. Слизовский Г.В. Роль нарушений регионарного кровообращения в патогенезе ишемического синдрома при повреждениях коленного сустава и их коррекция: Автореф. ... канд. мед. наук. — Томск, 2000. — 42 с.
16. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. — М.: Практика, 1999. — 1128 с.
17. Burchardi H., Vogel W. Les microthrombosis intrapulmonaires cause d'insuffisance respiratoire posttraumatique et postoperatoire // Cah. Anesth. — 1972. — Vol. 20, № 2. — P.147-154.