

М.Л. Лебедь¹, М.Г. Кирпиченко¹, В.В. Гуманенко², И.Н. Кинаш¹, С.Н. Бочаров^{1,2}**ИЗМЕНЕНИЕ КИСЛОРОДНОЙ ЁМКОСТИ И КОНЦЕНТРАЦИИ ЛАКТАТА КРОВИ
В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЫ**¹ ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)² ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)

Работа посвящена экспериментальному изучению изменений кислородной ёмкости и концентрации лактата крови в условиях множественной скелетной травмы. По результатам выполненных исследований установлено, что у 22 кроликов породы Шиншилла в условиях экспериментальной множественной скелетной травмы показатели, характеризующие кислородную ёмкость крови, не имели значимых изменений в течение семи суток после травмы. В первые 3 суток после травмы выявлен гипосидероз, который авторы связывают с системной воспалительной реакцией и считают причиной отчётливой тенденции к анемии, которая проявилась через неделю после травмы. У лабораторных животных на протяжении семи суток наблюдения после травмы выявлено значительное снижение концентрации лактата. На основании полученных данных авторы пришли к выводу об адекватной доставке кислорода тканям и отсутствии циркуляторной гипоксии у лабораторных животных экспериментальной группы при реализации толерантной (пассивной) адаптации в условиях множественной скелетной травмы.

Ключевые слова: кролики, множественная скелетная травма, кислородная ёмкость крови, лактат

**CHANGE OF OXYGEN CAPACITY AND LACTATE CONCENTRATION IN BLOOD
IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL MULTIPLE SKELETAL TRAUMA**M.L. Lebed¹, M.G. Kirpichenko¹, V.V. Gumanenko², I.N. Kinash¹, S.N. Bocharov^{1,2}¹ Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk² Irkutsk State Medical University, Irkutsk

The article is devoted to the experimental study of changes of oxygen capacity and blood lactate concentration in conditions of multiple skeletal trauma. As the result of the research we revealed that indices that characterize oxygen capacity of blood of 22 Chinchilla rabbits in conditions of experimental multiple skeletal trauma didn't have significant changes during first 7 days after trauma. In first 3 days after trauma hyposiderosis was detected that is connected, in authors' opinion, with system inflammatory reaction and is considered to be the reason of distinct tendency to anemia in a week after trauma. In laboratory animals during 7 days of observation after trauma significant decrease of concentration of lactate was determined. On the basis of obtained data authors concluded adequate delivery of oxygen to the tissues and absence of circulatory hypoxia in laboratory animals of an experimental group at the realization of tolerant (passive) adaptation in conditions of multiple skeletal trauma.

Key words: rabbits, multiple skeletal trauma, oxygen capacity of blood, lactate

ВВЕДЕНИЕ

Представляя доказательства, свидетельствующие в пользу толерантной (пассивной) адаптации у кроликов породы Шиншилла в условиях множественной скелетной травмы, мы продемонстрировали сопряжённую нисходящую динамику всех трёх показателей, характеризующих активность метаболизма: потребления кислорода, выделения углекислого газа и ректальной температуры [3]. Если снижение показателей газообмена может быть как проявлением гипобии, так и следствием нарушения транспорта газов, то гипотермия вне зависимости от своего происхождения закономерно уменьшает скорость биохимических реакций, снижая потребность в кислороде [2]. Прямая корреляционная связь между показателями газообмена и ректальной температуры указывает на то, что ведущей причиной снижения газообмена всё-таки являлся гипобии [3].

Тем не менее, полностью исключить нарушение транспорта газов у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы

сложно. Среди механизмов нарушения транспорта газов при травме важное место занимают гипоперфузия тканей вследствие вазоспазма и уменьшение кислородной ёмкости крови, связанное с кровопотерей и системной воспалительной реакцией. Если патогенез постгеморрагической анемии хорошо изучен, то влияние воспаления на кислородную ёмкость крови в настоящее время является предметом дискуссий.

Локальная реакция на скелетную травму протекает в виде воспалительного процесса [4, 9]. При выраженном локальном воспалении некоторые цитокины (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, TGF- β , INF- γ) проникают в кровоток и оказывают системные эффекты, что приводит к нарушению функции и проницаемости эндотелия капилляров, запуску синдрома ДВС, формированию отдалённых очагов системного воспаления, развитию органной дисфункции [4, 6, 7]. Суммарные эффекты, связанные с накоплением провоспалительных цитокинов в крови и реализацией их дистантных эффектов, формируют генерализованную системную вос-

палительную реакцию или синдром системного воспалительного ответа — SIRS (ССВО) [6, 7]. Помимо прочих эффектов, цитокины ослабляют пролиферацию и дифференциацию эритроидных предшественников посредством ингибирующего действия на рост бурст- и колониеформирующих единиц, в том числе за счёт дисрегуляции гомеостаза железа [1]. Под влиянием воспалительных стимулов, прежде всего интерлейкина-6, в печени усиливается синтез гепсидина, ответственного за снижение абсорбции железа в кишечнике и блокирование высвобождения железа из макрофагов. Недостаточность доступного для эритроидных предшественников железа нарушает биосинтез гема и ослабляет пролиферацию клеток [1].

В настоящем экспериментальном исследовании мы воспроизвели модель множественной скелетной травмы у кроликов породы Шиншилла. Технология нанесения множественной скелетной травмы не предполагала клинически значимой кровопотери, так же, как и технология забора образцов крови для лабораторных исследований в ходе эксперимента. Однако учитывая возможность развития анемии, не связанной с кровопотерей, мы изучили динамику кислородной ёмкости крови в условиях множественной скелетной травмы, а также динамику маркера циркуляторной гипоксии — молочной кислоты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были кролики породы Шиншилла мужского пола в возрасте от 6 до 12 месяцев. Все манипуляции с животными производились на базе вивария научного отдела экспериментальной хирургии ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, были одобрены этическим комитетом ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН и соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях».

В экспериментальной группе лабораторных животных воспроизвели модель множественной скелетной травмы. 22 животным в условиях общей анестезии производили стабилизацию костей правого предплечья и левой голени спицевым аппаратом внешней фиксации из 2 подсистем с последующей остеотомией костей

соответствующих сегментов в средней трети. Стандартное послеоперационное лечение включало внутримышечное обезболивание анальгином в дозе 400–500 мг/кг/сутки в течение 5 дней после операции, антибиотикопрофилактику линкомицином 50–70 мг/кг/сутки и инфузионную терапию раствором глюкозы 5% в дозе 50–60 мл/кг/сутки в течение 3 дней после операции. До операции, а также в 1-е, 3-и и 7-е сутки после операции всем животным производили забор венозной крови для определения количества эритроцитов, а также концентрации гемоглобина, сывороточного железа и молочной кислоты.

Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики и сравнения выборок (U-критерий Манна — Уитни с поправкой Бонферрони при множественных сравнениях). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программы R (версия 2.13.1.) Результаты исследования представлены в виде медианы, 25^й и 75^й перцентилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие клинически значимой кровопотери в ходе выполнения операции остеосинтеза двух конечностей и нанесения множественной скелетной травмы подтверждалось отсутствием статистически значимых изменений показателей концентрации гемоглобина и количества эритроцитов у лабораторных животных экспериментальной группы в 1-е и 3-и сутки наблюдения (табл. 1). Только на 7-е сутки после операционной травмы наблюдалась тенденция к снижению показателей, характеризующих кислородную ёмкость крови.

Отчётливую тенденцию к снижению кислородной ёмкости крови через неделю после травмы мы связываем в первую очередь с системной воспалительной реакцией. Представленная на рисунке 1 динамика концентрации сывороточного железа подтверждает характерный для системного воспалительного процесса гипосидероз у кроликов экспериментальной группы в условиях множественной скелетной травмы.

В 1-е сутки после операции концентрация железа в сыворотке крови статистически значимо снижалась почти в 3 раза ($p < 0,001$). На 3-и сутки послеоперационной травмы показатель был также достоверно ниже исходного значения

Таблица 1

Концентрация гемоглобина и количество эритроцитов в крови у лабораторных животных экспериментальной группы

Показатели	Период наблюдения			
	до операции	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
Концентрация гемоглобина крови (г/л)	120 (114; 125)	118 (102; 124)	122 (118; 129)	104 (93; 124)
p к дооперационному значению		0,449	0,382	0,073
Количество эритроцитов ($10^{12}/л$)	3,7 (3,7; 4,0)	3,7 (3,4; 4,0)	3,8 (3,7; 4,2)	3,4 (3,2; 4,0)
p к дооперационному значению		0,409	0,611	0,06

($p = 0,005$). К 7-м суткам после травмы показатель концентрации железа в сыворотке крови не имел достоверного отличия от дооперационного уровня ($p = 0,263$). Возвращение показателя концентрации железа в сыворотке крови к исходному уровню через 7 суток после травмы, на наш взгляд, было связано с перераспределением железа внутри организма, поскольку значимых внешних источников поступления железа не было. Лекарственные формы железа лабораторным животным не назначались, а рацион питания оставался стандартным.

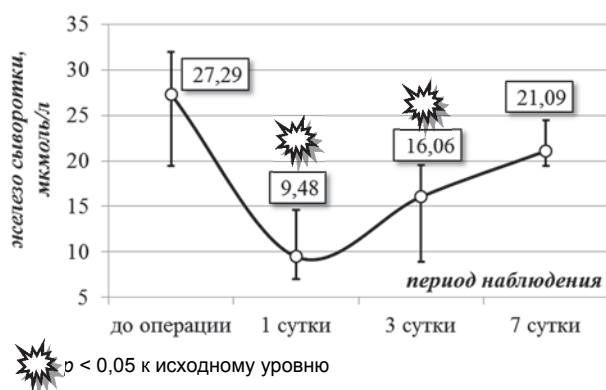


Рис. 1. Динамика концентрации сывороточного железа у кроликов экспериментальной группы ($n = 22$).

Наиболее часто в качестве маркера гипоксии, связанной с тканевой гипоперфузией, используют показатель концентрации в крови молочной кислоты (лактата) [5, 8, 11]. Динамика лактатемии у кроликов экспериментальной группы отражена на рисунке 2.

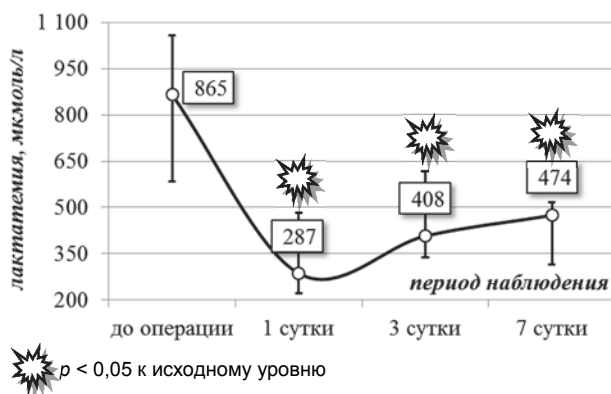


Рис. 2. Динамика лактатемии у кроликов экспериментальной группы ($n = 22$).

В послеоперационном периоде у лабораторных животных выявлено статистически достоверное снижение показателя, причём это снижение носило выраженный характер: от -67% ($p < 0,001$) в 1-е сутки до -45% ($p = 0,003$) к 7-м суткам.

Динамика концентрации молочной кислоты в крови лабораторных животных доказывает сохранение адекватной перфузии тканей в условиях множественной скелетной травмы. Значительное уменьшение показателя лактатемии после травмы свидетельствует о снижении интенсивности обменных процессов в органах с

высоким уровнем метаболизма (кишечнике, мозге, скелетных мышцах), приносящих наибольший вклад в продукцию лактата [8].

Полученные нами экспериментальные данные об изменении концентрации молочной кислоты у кроликов в условиях множественной травмы отличаются от результатов клинических наблюдений [12]. У пациентов, получивших тяжёлую травму, как правило, наблюдается повышение концентрации лактата как в артериальной, так и в венозной крови. Более того, показатель концентрации лактата используется в качестве критерия, предсказывающего исход заболевания (высокие значения показателя — неблагоприятного) [10].

На наш взгляд, причин расхождения результатов исследований может быть несколько. Во-первых, клинические наблюдения включают данные о случаях непреднамеренного получения тяжёлых травм, которые часто сопровождаются значимой кровопотерей. Развивающийся при гиповолемии компенсаторный вазоспазм является причиной гипоперфузии органов и тканей, гипоксии и лактатацидоза. Важно при этом заметить, что повышенная концентрация молочной кислоты может сохраняться у пациентов даже на фоне проведения интенсивной терапии, направленной на коррекцию связанных с кровопотерей нарушений.

Вторая причина заключается в разном подходе к ведению пациентов и экспериментальных животных. Идеология лечебного процесса у травматологических больных состоит в поддержании нормальных показателей функционирования систем жизнеобеспечения и создания условий для восстановления опорно-двигательной системы. Однако вопрос о том, насколько нормальные параметры функционирования органов соответствуют реальным потребностям, а главное, возможностям организма в условиях травмы, остаётся открытым.

В настоящем исследовании в соответствии с поставленными целями и задачами мы наблюдали спонтанную адаптацию лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы на фоне минимального стандартного лечения. Терапия не менялась даже при очевидных изменениях функции витальных систем. Выводы об адаптивном или дезадаптивном характере изменений мы делали, опираясь на показатели результата, прежде всего — на показатели летальности. Благодаря выбранному подходу к ведению экспериментальных животных, мы получили возможность исследовать течение травматической болезни при значительном отклонении показателей функционирования организма и сделать обоснованные выводы о характере этих изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог результатам исследования соответствия потребления кислорода метаболическим потребностям организма, мы пришли к выводу об адекватной доставке

кислорода тканям и отсутствию гипоксии у лабораторных животных экспериментальной группы при реализации толерантной (пассивной) адаптации в условиях множественной скелетной травмы. Показатели, характеризующие кислородную ёмкость крови, не имели значимых изменений в течение семи суток после травмы. Посттравматическая системная воспалительная реакция вызвала гипосидероз и являлась главной причиной отчётливой тенденции к анемии через неделю после операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреичев Н.А., Балева Л.В. Анемии. Анемия хронических заболеваний — Казань: КГМУ, 2010. — 75 с.
2. Баканов А.Ю., Самсонова Н.Н., Акимов И.В. Интраоперационная оценка адекватности температурных режимов искусственного кровообращения при операциях на клапанах сердца // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2005. — № 4. — С. 25—31.
3. Бочаров С.Н., Кулинский В.И., Виноградов В.Г., Лебедь М.Л. и др. Изменения активности метаболизма и гормонального профиля после множественной скелетной травмы в эксперименте // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — № 2. — С. 90—93.
4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии). — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. — 656 с.
5. Интенсивная терапия. Реанимация. Первая помощь: Учебное пособие / Под ред. В.Д. Малышева. — М.: Медицина. — 2000. — 464 с.
6. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы (Лекция часть 1) // Вестник интенсивной терапии. — 1999. — № 2. — С. 11—17.
7. Руднов В.А. От локального воспаления к системному: выход на новые представления патогенеза критических состояний и перспективы терапии / Интенсив. тер. — 2006. — № 1. — С. 64—69.
8. Торшин В.А. Клиническое значение уровня лактата крови в лабораторной экспресс-диагностике // Справочник заведующего КДЛ. — 2006. — № 11. — С. 43—49.
9. Травматическая болезнь и ее осложнения / Под ред. С.А. Селезнева, С.Ф. Багненко, Ю.Б. Шапота, А.А. Курыгина. — СПб.: Политехника, 2004. — 414 с.
10. Christensen M.C., Parr M., Tortella B.J., Malmgren J. et al. Global differences in causes, management, and survival after severe trauma: the recombinant activated factor VII phase 3 trauma trial // J. Trauma. — 2010. — Vol. 69 (2). — P. 344—352.
11. Jesse D.B. Clinical use of lactate testing in shock states // Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain. — 2007. — Vol. 26, Iss. 1. — P. 35—39.
12. Hung K.K.C., Graham C.A. Serum lactate as a marker for mortality in patients presenting to the emergency department with trauma // Emerg. Med. J. — 2009. — Vol. 26, Iss. 2. — P. 118—119.

Сведения об авторах

Лебедь Максим Леонидович — кандидат медицинских наук, врач-анестезиолог отделения анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-58; e-mail: scrss.irk@gmail.com)

Кирпиченко Михаил Геннадьевич — врач-анестезиолог отделения анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии»

Гуманенко Виталий Викторович — ассистент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ с курсом нейрохирургии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Кинаш Ирина Николаевна — кандидат биологических наук, врач-лаборант клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Бочаров Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии»