

М.Л. Лебедь<sup>1</sup>, М.Г. Кирпиченко<sup>1</sup>, С.Н. Бочаров<sup>1,2</sup>, В.В. Гуманенко<sup>2</sup>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОЛЕРАНТНОЙ (ПАССИВНОЙ) АДАПТАЦИИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЛИТРАВМЫ

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава РФ (Иркутск)

*В двух группах лабораторных животных воспроизвели модель множественной скелетной травмы. 22 животным группы № 1 в условиях общей анестезии производили стабилизацию костей правого предплечья и левой голени спицевым аппаратом внешней фиксации из 2-х подсистем с последующей остеотомией костей соответствующих сегментов в средней трети. В эксперименте введение дексаметазона и адреналина в первые сутки после множественной скелетной травмы препятствовало снижению интенсивности обменных процессов, о чем свидетельствовали близкие к начальным значения потребления кислорода и выделения углекислого газа. Однако уже к третьим суткам наблюдения у кроликов, получавших и не получавших адреналин и дексаметазон, активность метаболизма не отличалась. При этом получавшие адреналин и дексаметазон лабораторные животные оказались в более тяжелой клинической ситуации. Следствием сохранения «нормальной» интенсивности обменных процессов у кроликов в ближайший период после травмы стало резкое снижение выживаемости с 45,5 до 7,7 %.*

**Ключевые слова:** множественная скелетная травма, толерантность, летальность, адреналин, дексаметазон

## THE EFFICIENCY OF TOLERANT (PASSIVE) ADAPTATION UNDER THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL POLYTRAUMA

M.L. Lebed<sup>1</sup>, M.G. Kirpichenko<sup>1</sup>, S.N. Bocharov<sup>1,2</sup>, V.V. Gumanenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk

*The model of multiple skeletal injuries was reproduced in two groups. 22 animals of the 1st group had stabilization of the right forearm bones and left shin with spoke external fixation device of 2 subsystems with followed osteotomy of the bones of respective segment in the middle third under general anesthesia. During the experiment the injection of dexamethasone and adrenaline during the first twenty-four hours after multiple skeletal injuries prevented the reduce the intensity of the metabolic processes, that was proved by close to initial values of oxygen consumption and carbon dioxide emissions. But to the third day there was no any difference in the metabolic activity in rabbits having and not having adrenaline and dexamethasone. The animals had adrenaline and dexamethasone turned to be in more severe clinical situation. As a result of «normal» intensity of metabolic processes in rabbits during the near time period after trauma there was decrease of survival from 45,5 % to 7,7 %.*

**Key words:** multiple skeletal injuries, tolerance, mortality, adrenaline, dexamethasone

### ВВЕДЕНИЕ

Опубликованные ранее результаты исследования [4] свидетельствуют о том, что у лабораторных животных, кроликов породы Шиншилла, в условиях множественной скелетной травмы на фоне стандартного лечения реализовывалась адаптационная стратегия толерантности (синонимы: гибернация, гипобиоз, гипометаболизм, пассивная адаптация), характеризующаяся снижением интенсивности обменных процессов.

Очевидно, что выбор стратегии адаптации у кроликов экспериментальной группы стал результатом сложного взаимодействия генетически детерминированной реакции на тяжелую травму и «благоприятного» внешнего воздействия в виде общей анестезии во время операции (момент получения травмы) и послеоперационного лечения. Тем не менее, каков бы ни был тонкий механизм формирования адаптации, изученная экспериментальная модель продемонстрировала возможность и позволила оценить эффективность адаптационной стратегии толерантности у незимнеспящих млекопитающих в условиях тяжелой травмы.

Решению вопроса о предпочтительности одной из двух стратегий адаптации у кроликов в условиях политравмы посвящено настоящее исследование.

Чтобы оценить эффективность толерантной адаптации лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы, была сформирована экспериментальная группа, в которой кроликам в условиях множественной скелетной травмы дополнительно назначали препараты, противодействующие адаптации по толерантному (пассивному) типу и способствующие формированию адаптации по резистентному (активному) типу – дексаметазон и адреналин в стандартной дозировке.

При анализе результатов исследования приоритет мы отдавали показателям результата перед показателями процесса. Причиной тому стал жизнеугрожающий характер течения травматической болезни у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы. Важнейшей целью адаптации у кроликов в этих условиях было сохранение жизни. Соответственно, важнейшим критерием при оценке эффективности адаптации животных двух групп стала выживаемость.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Объект исследования – лабораторные животные, кролики породы Шиншилла. Все манипуляции с животными производились на базе вивария научного отдела экспериментальной хирургии НЦРВХ СО РАМН, были одобрены этическим комитетом 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 двух группах лабораторных животных воспроизводили модель множественной скелетной травмы. 22 животным группы № 1 в условиях общей анестезии производили стабилизацию костей правого предплечья и левой голени спицевым аппаратом внешней фиксации из 2-х 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. У 13 кроликов группы № 2 воспроизводили модель множественной скелетной травмы аналогично тому, как это делали в группе № 1. Однако в послеоперационном периоде животным группы № 2 помимо стандартного лечения дополнительно парентерально назначали адреналин 2,5–3 мкг/кг/сутки и дексаметазон 4–6 мг/кг/сутки в течение 3 суток после травмы. До операции, а также в первые, третьи и седьмые сутки после операции всем животным определяли три показателя, характеризующие активность метаболизма: потребление кислорода, выделение углекислого газа и ректальную температуру. Показатели газообмена определяли при температуре комфорта 18–20 °С, спустя 14–16 часов после последнего приема пищи, при исключении резких необычных раздражителей в герметичной камере с помощью газоанализаторов (Oldham OX-2000 и C-2000). Затем, уже вне камеры, определяли ректальную температуру тела электронным термометром. Выводы о реализации одной из двух стратегий адаптации делали на основе комплексного анализа показателей, характеризующих активность метаболизма [3].

Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики, сравнения выборок (U-критерий Манна – Уитни) и сравнения кривых выживаемости (логранговый критерий). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программы R (версия 2.13.1). Результаты исследования представлены в виде медианы, 25й и 75й процентилей.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Целью дополнительной адаптационной терапии в составе адреналина и дексаметазона у кроликов группы № 2 была коррекция посттравматического гипобиоза. Усиливая влияние гипоталамо-гипофизар-

но-надпочечниковой и симпатoadреналовой системы, мы стремились воспроизвести у лабораторных животных адаптационную стратегию резистентности либо, по крайней мере, уменьшить выраженность метаболических сдвигов, характерных для толерантной адаптации. В то же время, было важным избежать введения избыточных доз дексаметазона и адреналина, поскольку побочные эффекты препаратов хорошо известны и потенциально опасны для жизни [2]. Поэтому были использованы средние рекомендованные для лабораторных животных дозы медикаментов.

Результаты сопоставления показателей, характеризующих активность метаболизма у лабораторных животных в группах № 1 и № 2, представлены на рисунках 1, 2, а также в таблице 1. У кроликов группы № 2 в первые сутки после множественной скелетной травмы показатель потребления кислорода составил 0 (–4; 7) %, что свидетельствовало о сохранении активности метаболизма приблизительно на исходном уровне. Статистический анализ выявил значимое отличие от аналогичного показателя в группе № 1 ( $p = 0,004$ ). Однако уже на третьи сутки после травмы потребление кислорода у кроликов группы № 2 несмотря на продолжение введения адреналина и дексаметазона снизилось до –13 (–19; –1) % и статистически достоверно ( $p = 0,98$ ) сравнялось с показателем группы № 1.

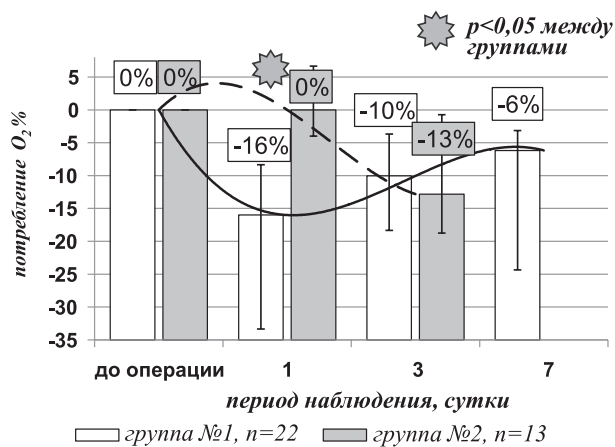


Рис. 1. Потребление кислорода в группах № 1 и № 2.

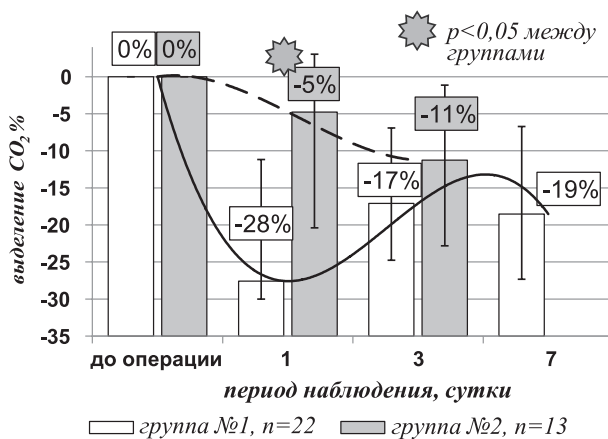


Рис. 2. Выделение углекислого газа в группах № 1 и № 2.

Таблица 1

Динамика ректальной температуры лабораторных животных группы № 1 и № 2, Ме (P25; P75)

Группы	Ректальная температура, °С			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Группа № 1, n = 22	39,3 (39,1; 39,4)	38,0 (37,4; 38,6)	39,0 (37,9; 39,2)	39,2 (37,8; 39,5)
Группа № 2, n = 13	39,2 (38,7; 39,8)	38,4 (38,1; 38,7)	38,6 (38,4; 38,6)	38,9
p между группами	0,837	0,295	0,346	–

На динамику показателя выделения углекислого газа у кроликов группы № 2, в целом аналогичную изменениям показателя потребления кислорода, повлияла посттравматическая перестройка обменных процессов, характеризующаяся более активным использованием эндогенных белков и жиров для получения энергии [1], и, соответственно, снижением дыхательного коэффициента. В первые сутки после травмы показатель выделения углекислого газа у кроликов группы № 2 составил –5 (–20; 3) % и был достоверно выше такого показателя в группе № 2 ( $p = 0,038$ ). На третьи сутки послеоперационного наблюдения показатели выделения углекислого газа в экспериментальных группах сблизились, а межгрупповые отличия утратили статистическую значимость.

Мы не выявили статистически достоверных отличий при сравнении показателей ректальной температуры в группах № 1 и № 2 ни на одном из этапов исследования, хотя общая для показателей активности метаболизма тенденция все-таки прослеживалась. Причиной диссонанса показателей, характеризующих интенсивность обменных процессов, вероятно, является неодинаковая чувствительность трех использованных нами показателей к различным вариантам внешнего воздействия.

Таким образом, введение дексаметазона и адреналина позволило в первые сутки после множественной скелетной травмы сохранить интенсивность обменных процессов у кроликов группы № 2 на исходном уровне, о чем свидетельствовали близкие к начальным значениям двух из трех показателей активности метаболизма. Однако уже к третьим суткам послеоперационного наблюдения у кроликов, получавших и не получавших адаптационную терапию, активность метаболизма не отличалась. При этом получавшие адреналин и дексаметазон лабораторные животные оказались в более тяжелой клинической ситуации. Следствием проведения адаптационной терапии, направленной на сохранение нормальной интенсивности обменных процессов у кроликов группы № 2 в ближайший период после травмы, стало резкое снижение выживаемости.

Сравнительная динамика послеоперационной выживаемости у кроликов в группах № 1 и № 2 представлена на рисунке 3.

В группе № 2 в течение недели после травмы умерло 12 лабораторных животных из 13. Выживаемость за период послеоперационного наблюдения составила 7,7 % при 95%м доверительном интер-

вале 0–22,2 %. Отсутствие пересечения графиков выживаемости позволило сделать предположение о постоянном отношении смертности в рассмотренных группах и использовать для сравнения выживаемости логранговый критерий с поправкой Йейтса на непрерывность. Статистический анализ выявил достоверное отличие показателей выживаемости в группах № 1 и № 2 ( $p = 0,001$ ).

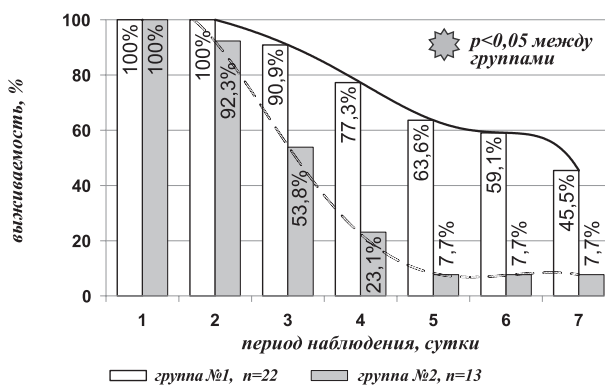


Рис. 3. Послеоперационная выживаемость кроликов в группах № 1 и № 2.

Продолжительность жизни кроликов группы № 2 после множественной скелетной травмы составила 4 (3; 4) суток по сравнению с аналогичным показателем 7 (5; 7) суток в группе № 1. Уменьшение выживаемости и продолжительности жизни после травмы у лабораторных животных группы № 2 свидетельствовало о более тяжелом течении травматической болезни по сравнению с группой № 1. Гибель животных в группе № 2 происходила со 2-х по 5-е сутки послеоперационного наблюдения, преимущественно в период ранних проявлений травматической болезни по классификации С.А. Селезнева и Г.С. Худайберенова (1984) [5].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дополнительное назначение кроликам породы Шиншилла в условиях множественной скелетной травмы дексаметазона и адреналина с целью коррекции гипобиоза привело к ухудшению результатов лечения, отразившемся в снижении выживаемости в течение недели после травмы.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Анестезиология и реаниматология : руководство для врачей / под ред. Ю.С. Полушина. – ЭЛБИ-СПб, 2004. – 720 с.

2. Бараш П.Дж., Куллен Б.Ф., Стэлтинг Р.К. Клиническая анестезиология. – М.: Мед. лит., 2010. – 720 с.
3. Бочаров С.Н., Кулинский В.И. Защитные стратегии организма в анестезиологии и реаниматологии. – Иркутск: РИО НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, 2003. – 134 с.
4. Изменения активности метаболизма и гормонального профиля после множественной скелетной травмы в эксперименте / С.Н. Бочаров [и др.] // Сибирский медицинский журнал. (Иркутск). – 2011. – № 2. – С. 90–93.
5. Травматическая болезнь и ее осложнения / под ред. С.А. Селезнева, С.Ф. Багненко, Ю.Б. Шапота, А.А. Курыгина. – СПб. : Политехника, 2004. – 414 с.

**Сведения об авторах**

**Лебедь Максим Леонидович** – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 29-03-68)

**Бочаров Сергей Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 29-03-68, e-mail bocharov@irk.ru)

**Кирпиченко Михаил Геннадьевич** – врач анестезиолог-реаниматолог (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 29-03-68)

**Гуманенко Виталий Викторович** – ассистент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ с курсом нейрохирургии ГБОУ ВПО ИГМУ