ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ СТЕРОИДНОГО ОСТЕОПОРОЗА (экспериментальное исследование)

В. Н. Ельский, С. Е. Золотухин, Н. Н. Шпаченко,
Ю. Я. Крюк, К. В. Ельский, А. Г. Кривобок

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

Calcium Metabolic Disturbances in Severe Mechanical Injury in the Presence of Steroid-Induced Osteoporosis: Experimental Study

V. N. Yelsky, S. Ye. Zolotukhin, N. N. Shpachenko, Yu. Ya. Kryuk, K. V. Yesky, A. G. Krivobok

M. Gorky National Donetsk Medical University, Donetsk, Ukraine

Цель исследования — выявить особенности и основных закономерностей формирования нарушений кальциевого обмена при тяжелой механической травме, протекающей на фоне стероидного остеопороза. **Материал и методы.** Экспериментальные исследования выполнены на 197 белых беспородных крысах-самцах, весом 250–300 г. В работе использованы физиологические, патофизиологические, рентгенологические, биохимические, иммуноферментные и статистические методы. **Результаты исследования.** Изменение кальциевого обмена при стандартной тяжелой механической травме зависит от особенностей индивидуальной реактивности организма, модулирующей течение посттравматической реакции и укладывается в три типа: нешоковый, шоковый несмертельный, шоковый смертельный. Остеопороз отягощает течение всех типов течения посттравматической реакции и уменьшает продолжительность жизни крыс. Установлены новые механизмы расстройств кальциевого обмена, которые уточняют диагностику и оценку тяжести травмы, протекающей на фоне глюкокортикоидного остеопороза. **Заключение.** Отягощение течения посттравматической реакции остеопорозом вызывается механизмом недостаточной продукции КТ, соответствующими изменениями ПТГ, ТТГ, T_4 , T_3 и показателями гиперцитокинемии. **Ключевые слова:** тяжелая механическая травма, глюкокортикоидный остеопороз, обмен кальция, цитокины.

Objective: to reveal the specific features and major mechanisms of development of calcium metabolic disturbances in severe mechanical injury in the presence of steroid-induced osteoporosis. **Materials and methods.** Experimental studies were performed on 197 albino outbred male rats weighing 250–300 g. The studies used physiological, pathophysiological, X-ray, biochemical studies, enzyme immunoassay, and statistical methods. **Results.** Calcium metabolic changes in standard mechanical injury depend on the specific features of the body's individual responsiveness that modulates the course of a posttraumatic reaction and makes up 3 types: non-shock; shock non-fatal, and shock fatal. Osteoporosis aggravates the course of all types of a posttraumatic reaction and reduces the rats' survival. The new mechanisms responsible for calcium metabolic disturbances, which specify the diagnosis and evaluation of the severity of injury running in the presence of glucocorticoid osteoporosis, are established. **Conclusion.** The osteoporosis-deteriorated course of a posttraumatic reaction is caused by the mechanism of inadequate bone formation, by relevant parathyroid hormone, thyroid-stimulating hormone, T_4 , and T_3 changes, and hypercytokinemic indices. **Key words:** severe mechanical injury, glucocorticoid-induced osteoporosis, calcium metabolism, cytokines.

Современный этап развития общества характеризуется неуклонным ростом травматизма, увеличением частоты и тяжести сочетанных повреждений [1–3]. По данным ВОЗ смертность от травм занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а у людей в возрасте до 40 лет выходит на первое место [1, 2].

В последние годы растет частота заболеваний, для лечения которых больные вынуждены длительное вре-

мя применять глюкокортикоидные гормоны и их аналоги [4]. Их используют при ряде ревматических, аллергических, онкологических заболеваний. Вместе с лечебной эффективностью глюкокортикоидных препаратов при указанных заболеваниях растет и частота осложнений в виде остеопороза [5].

Тяжелая механическая травма, полученная на фоне глюкокортикоидного остеопороза, характеризуется высокой летальностью и частотой осложнений [2]. В настоящее время механизмы нарушений кальциевого обмена у пострадавших с сопутствующим остеопорозом изучены недостаточно. Не ясно как взаимодействуют глюкокортикоиды с гормонами щитовидной и паращитовидной желез, нуждаются в уточнении патогенетиче-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Ельский Виктор Николаевич
E-mail: victor.jelski@dsmu.edu.ua

ская роль кальцитонина и провоспалительных цитокинов, особенно ФНО- α и ИЛ-6.

Цель исследования — выявление основных закономерностей формирования расстройств кальциевого обмена при тяжелой механической травме, протекающей на фоне стероидного остеопороза в эксперименте.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования выполнены на 197 белых беспородных крысах-самцах, весом 250–300 г. Выбор самцов для исследования был обусловлен необходимостью исключения влияния циклической активности яичников самок на показатели кальциевого обмена. Подготовка животных к эксперименту, травмирование и выведение из эксперимента осуществляли при соблюдении общих требований и положений Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других целей (Страсбург, 1986). В качестве контроля использовано 20 животных, у них определяли биохимические показатели крови.

Нами разработана экспериментальная модель тяжелой механической травмы, протекающей на фоне глюкокортикоидного остеопороза и критерии тяжести самого остеопороза. Эта модель предусматривает первоначальное моделирование остеопороза путем внутримышечного введения 3 мг/кг метилпреднизолона (фирма «Pfizer», США) в сутки на протяжении 4–5 недель под непосредственным еженедельным рентгенологическим контролем длины пояснично-грудного отдела позвоночника крысы и учета степени уменьшения средней длины одного позвонка этого сегмента, по которой и определяют тяжесть остеопороза [6]. Сама же травма моделировалась у остеопоротических крыс по модифицированному методу Кеннона путем нанесения 50 ударов электромагнитным ударником по бедрам крыс силой 250 Н/см². Типы посттравматической реакции (ПТР) определяли с помощью модифицированного метода измерения электропроводности кожи посредством показателя «К» в динамике по С. Е. Золотухину [3]. В частности, показатель «К» вычисляли по формуле:

$$K = \frac{P_{\text{макс}}' - P_{\text{мин}}' (\text{травма})}{P_{\text{макс}} - P_{\text{мин}} (\text{контроль})} \quad (1),$$

где $P_{\text{макс}}$ — величина электрического сопротивления кожи, измеряемого при напряжении 0,6 В; $P_{\text{мин}}$ — при напряжении 0,2 В.

Само электрическое сопротивление снимали с помощью электродов-прищепок с передних лап крыс и определяли по закону Ома. Числитель уравнения 1 отражал изменения электрического сопротивления кожи, полученные в динамике посттравматической реакции, знаменатель — в контроле (до нанесения травмы у каждого животного).

На основании дискретных значений показателя «К», вычисляемых в течение 4-х часов после травмы у животных, находящихся в иммобилизованном состоянии, строили графики. При травме мягких тканей в течение 1,5 часов наблюдения у животных регистрировали фазу возбуждения, угнетения, переходную фазу. К четвертому часу у части животных развивался ранний период торпидной фазы шока. Анализ динамики АД по типам развития ПТР показал, что этот период развивался у животных с первыми двумя типами ПТР. У животных с третьим типом развития ПТР уровень АД восстанавливался. Определенный тип кривых указывал на принадлежность крыс к стандартным группам животных, у которых течение посттравматической реакции обозначалось как «шоковый смертельный тип», «шоковый несмертельный» и «нешоковый» [1, 3].

В работе использованы также рентгенологические (рентгенография костей скелета крыс), биохимические (определение в крови концентрации ионизированного кальция, кальцитонина, паратиреоидного гормона, тироксина (T_4) и трийодтиронина

(T_3), иммуноферментные (определение в крови концентрации ИЛ-6 и ФНО- α) и статистические методы исследования. Определение содержания гормонов проводили радиоиммунологическим (метка радиоактивным изотопом I^{125}) и иммуноферментными методами (использованием стандартных коммерческих наборов реактивов для определения исследуемых веществ в образцах плазмы крови крыс. Анализ осуществляли по инструкции, прилагаемой к набору фирмой изготовителем. Пробы радиометрировали на счетчиках гамма импульсов «Гамма-800» или «Бетта-2» (КПО «Медаппаратура», Киев). Интенсивность окраски продукта ферментативной реакции количественно оценивали на ридере PR2100 Sanofi Diagnostic Pasteur (Франция). Цитокины выявляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением в качестве индикаторного фермента пероксидазы хрена. В методике использованы реактивы производства ООО «Протеиновый контур» (Россия, С-Петербург). Содержание ионизированного кальция в сыворотке крови определяли с помощью ионоселективных электродов на анализаторе «Эксперт 001».

Результаты и обсуждение

Для изучения изменений кальциевого обмена, наиболее важных параметров нейроэндокринного статуса, в том числе гормонов кальцитонина (КТ), паратиреоидного (ПТГ), тиреотропного (ТТГ), тироксина и трийодтиронина, цитокинового ответа (ИЛ-6, ФНО- α) при тяжелой механической травме и сопутствующем глюкокортикоидном остеопорозе разной степени тяжести выполнили исследования и получили следующие результаты.

У травмированных (без остеопороза) животных, различающихся по типам течения посттравматической реакции, имелись различия в выраженности исследуемых показателей (см. табл. 1). Наиболее выраженными были изменения при шоковом смертельном типе, затем при шоковом несмертельном, затем при нешоковом. При шоковом смертельном типе ПТР, в частности, концентрация ионизированного кальция снижалась на 31,8% ($p < 0,05$), концентрация КТ увеличивалась в 1,6 раза ($p < 0,05$), ПТГ — в 3,7 раза ($p < 0,05$), ТТГ — в 2,8 раза ($p < 0,05$), T_4 — в 1,6 раза ($p < 0,05$). Концентрация T_3 , наоборот, при шоковом смертельном типе снижалась на 22,1% ($p < 0,05$). Наибольшего уровня достигали показатели цитокинов в сыворотке крови. Концентрация ИЛ-6 при шоковом смертельном типе увеличилась в 5,6 раза ($p < 0,05$), а ФНО- α — в 27 раз ($p < 0,05$). При нешоковом типе, в отличие от шокового смертельного типа, регистрировалась гиперкальциемия с повышением уровня кальция на 102% по сравнению с уровнем контроля ($p < 0,05$). В меньшей степени регистрировали отклонения в концентрации гормонов и цитокинов. В частности, концентрация КТ увеличивалась на 41% ($p < 0,05$), ПТГ — в 2,1 раза ($p < 0,05$), ТТГ — в 1,4 раза ($p < 0,05$), T_4 — на 72% ($p < 0,05$). Уровень T_3 не изменялся. Концентрация цитокинов, ИЛ-6 и ФНО- α увеличивалась по сравнению с шоковым смертельным типом также меньше. Концентрация ИЛ-6 превысила значения контроля на 70% ($p < 0,05$), а ФНО- α — в 9,9 раза ($p < 0,05$). Промежуточное положение занимали отклонения биохимических и иммунологических показателей, регистрируемых при шоковом несмертельном типе ПТР. В частности, концентра-

Таблица 1

Изменение биохимических и иммунологических показателей крови при разных типах течения посттравматической реакции ($M \pm m$)

Показатель, ед	Контроль 1 (интактные) (n=10)	Значения показателей в зависимости от типа посттравматической реакции		
		шоковый смертельный (n=10)	шоковый несмертельный (n=10)	нешоковый (n=10)
Ca ⁺⁺ , мкмоль/л	0,63±0,03	0,43±0,03*	0,75±0,02**	1,31±0,04***
КТ, пг/мл	24,11±3,1	71,7±8,2*	42,9±3,9**	34,1±2,2***
ПТГ, пг/мл	51,25±6,91	239,5±6,7*	196,4±5,9**	160,2±4,8**
ТТГ, МО/мл	0,129±0,022	0,485±0,03*	0,401±0,03*	0,312±0,02*
Т ₄ , нмоль/мл	39,67±6,8	102,3±9,7*	88,5±5,9*	68,4±3,7**
Т ₃ , нмоль/мл	2,45±0,19	1,91±0,01*	2,34±0,02	2,28±0,02
ИЛ-6, пг/мл	7,5±1,6	49,7±3,8*	28,9±2,2**	12,8±1,4***
ФНО-α, пг/мл	44,72±3,78	1279,3±111,6*	877,4±34,7**	489,6±20,5***

Примечание. * — обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$); ** — обозначена достоверность различий показателей по сравнению с шоковым смертельным типом посттравматической реакции ($p < 0,05$); *** — обозначена достоверность различий показателей по сравнению с шоковым несмертельным типом посттравматической реакции ($p < 0,05$).

ция ионизированного кальция была на 19% выше, чем в контроле ($p < 0,05$). Концентрация КТ была на 78% выше, чем у интактных животных ($p < 0,05$), ПТГ — на 96% ($p < 0,05$), ТТГ — в 2,1 раза ($p < 0,05$), Т₄ — в 1,2 раза ($p < 0,05$). Концентрация Т₃ соответствовала значению контрольной величины. Показатели цитокинов повышались так: ИЛ-6 — в 2,9 раза ($p < 0,05$), а ФНО-α — в 18,6 раза ($p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствовали о том, что в патогенезе тяжелой механической травмы и шока, расстройства кальциевого обмена играли важную роль. При развитии того или иного типа течения посттравматической реакции складывались вполне определенные патогенетические звенья и дифференцировались отличия в этом обмене. Изученные нами показатели (биохимические и иммунологические) в той или иной степени отражали эти патогенетические звенья. Полученные нами данные согласуются с литературой, в частности с теми исследованиями, в которых показано, что неблагоприятному течению посттравматической реакции способствовали такие изменения изученных показателей, которые характеризовали недостаточную активацию остеобластов (или выключение этого звена), недостаточную канальцевую реабсорбцию Ca⁺⁺ почками (или выключение этого звена), активацию остеокластов, усиление гиперметаболизма. Благоприятному течению посттравматической реакции, наоборот, способствовали такие изменения изученных показателей, которые характеризовали адекватную активацию остеобластов КТ, адекватную кальциевую реабсорбцию Ca⁺⁺ почками, умеренную активацию остеокластов ПТГ и торможение механизмов гиперметаболизма [1, 2, 7].

В отдельной серии экспериментов мы изучали изменение показателей кальциевого обмена и активности цитокинов при глюкокортикоидном остеопорозе. Величина рентгенологического показателя «R», увеличивающаяся при углублении остеопороза, свидетельствовала о выраженных изменениях, происходящих в структуре позвоночника. Максимальные изменения этого показателя имели место при тяжелом остеопорозе. Изменение уров-

ня ионизированного кальция в сыворотке крови при остеопорозе I—III степени носили волнообразный характер: при остеопорозе легкой степени имела место гиперкальциемия с повышением уровня кальция в 1,5 раза (по сравнению с уровнем контроля, $p < 0,05$). При остеопорозе средней степени тяжести концентрация кальция возвращалась к первоначальным значениям. При остеопорозе тяжелой степени наблюдалась гипокальциемия со снижением величины ионизированного кальция на 58% (по сравнению с уровнем контроля, $p < 0,05$). Уровень КТ при нарастании тяжести остеопороза также повышался: сначала на 40% ($p < 0,05$), а затем в 1,8 и 1,4 раза в соответствии с остеопорозом средней тяжести и тяжелым остеопорозом ($p < 0,05$). Значения ПТГ, в отличие от КТ, постепенно снижались. При легком остеопорозе они были максимальными и превышали уровень контроля в 1,8 раза ($p < 0,05$). При остеопорозе средней тяжести ПТГ в 1,6 раза были выше контрольных значений ($p < 0,05$). При тяжелом остеопорозе уровень ПТГ лишь на 57% ($p < 0,05$) превышал контроль. Концентрация ТТГ повторяла колебания ПТГ: уровень ТТГ был максимален при легком и минимален при тяжелом остеопорозе ($p < 0,05$). Концентрация гормонов щитовидной железы Т₃ и Т₄ не подчинялись волнообразному характеру колебаний: концентрация Т₄, повысившись на 40% ($p < 0,05$) при остеопорозе легкой степени, практически не изменялась при остеопорозе средней тяжести и тяжелом остеопорозе. Концентрация Т₃, снизившись на 50% ($p < 0,05$) от уровня контроля при остеопорозе легкой степени тяжести, также практически не изменялась при остеопорозе средней тяжести и тяжелом остеопорозе. Уровень ИЛ-6 при остеопорозе I—II степени тяжести не отличался от уровня контроля. При тяжелом остеопорозе величина ИЛ-6 резко повышалась в 2,8 раза ($p < 0,05$). Уровень ФНО-α при легком остеопорозе повышался по сравнению с уровнем контроля в 1,4 раза ($p < 0,05$), при остеопорозе средней степени тяжести — в 4,6 раза ($p < 0,05$), при тяжелом остеопорозе — в 19 раз ($p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствовали о том, что изменения кальциевого обмена при глюкокортикоидном остеопорозе отражали, в первую очередь, эффек-

Продолжительность жизни ($M \pm m$) и частотное распределение крыс по типам посттравматической реакции (%)*

Наименование серии	Типы посттравматической реакции					
	нешоковый		шоковый не смертельный		шоковый смертельный	
	продолжительность жизни, ч	частотное распределение, %	продолжительность жизни, ч	частотное распределение, %	продолжительность жизни, ч	частотное распределение, %
	Значения показателей					
Травма без остеопороза (контроль 2)	108,6 $\pm$ 7,9	28 ($n=9$)	59,7 $\pm$ 3,4	34 ($n=11$)	17,3 $\pm$ 2,2	38 ($n=12$)
Травма у остеопоретических крыс (остеопороз легкой степени)	73,9 $\pm$ 6,5	60 ($n=9$)	38,6 $\pm$ 2,4	26,7 ($n=4$)	12,2 $\pm$ 2,2	13,3 ($n=2$)
Травма у остеопоретических крыс (остеопороз средней степени)	—	—	29,2 $\pm$ 2,7	26,7 ($n=4$)	8,9 $\pm$ 3,3	73,3 ($n=11$)
Травма у остеопоретических крыс (остеопороз тяжелой степени)	—	—	—	—	3,3 $\pm$ 0,5	100 ($n=15$)

Примечание. * — все данные по продолжительности жизни крыс с разными типами посттравматической реакции внутри каждой серии статистически различаются ($p < 0,05$).

ты глюкокортикоидного гормона метилпреднизолона. Изменения КТ, ПТГ, ТТГ, T_4 , T_3 носили вторичный характер, обусловленный последствием действия метилпреднизолона. Повышение концентрации этих гормонов при глюкокортикоидном остеопорозе носили компенсаторный характер, направленный на поддержание гомеостаза, в частности, уровня ионизированного кальция. С ростом тяжести остеопороза наблюдались более глубокие изменения КТ, ПТГ и цитокинов — ИЛ-6 и ФНО- α .

Для изучения особенностей течения посттравматической реакции у остеопоретических животных использовано 45 крыс. В зависимости от тяжести остеопороза все крысы были разделены на 3 группы по 15 штук. Травма без остеопороза выполнена на 32-х крысах (контроль 2). Продолжительность жизни и частотное распределение крыс в контрольной серии представлены в табл. 2.

Факт наличия остеопороза влиял как на частотное распределение типов ПТР, так и на величину продолжительности жизни крыс (табл. 2). При легком остеопорозе распределение животных по типам ПТР еще сохранялось: имел место шоковый смертельный, шоковый не смертельный тип и нешоковый. Однако равномерная частота типов, как в контроле, изменялась. У 60% крыс развивался нешоковый тип, у 26,7% — шоковый не смертельный и у 13,3% — шоковый смертельный. Такое распределение типов было в прогностическом отношении более благоприятным, чем в контроле. Однако реальная продолжительность жизни у животных с различными типами была меньше, чем в контроле 2.

Продолжительность жизни крыс при нешоковом типе посттравматической реакции сокращалась на 38% ($p < 0,05$), при шоковом не смертельном типе на 35% ($p < 0,05$), при шоковом смертельном типе она имела тенденцию к снижению. Противоречие в благоприятной частоте распределения типов посттравматической реакции и неблагоприятном по сравнению с контролем конечным результатом — продолжительностью жизни крыс, объяснялось механизмом действия глюкокортикоидного гормона метилпреднизолона в начальном периоде травмы и в последующих периодах травматической болезни. Ви-

димо, метилпреднизолон на начальном этапе посттравматической реакции препятствовал механизмам развития шока (его противошоковое действие), но не способствовал развитию других механизмов, которые позволили бы организму выйти из критической ситуации, включив механизмы саногенеза.

При остеопорозе средней степени тяжести (табл. 2) распределение животных по типам ПТР изменялось в сторону развития шоковых ее типов. Шоковый не смертельный тип развивался в 26,7%, шоковый смертельный — в 73,3%. Неблагоприятный сдвиг в сторону шоковых типов посттравматической реакции подтверждался и соответствующим уровнем продолжительности жизни животных. При шоковом не смертельном типе продолжительность жизни крыс уменьшилась на 51,1% ($p < 0,05$), при шоковом смертельном типе — на 53,1% ($p < 0,05$).

При остеопорозе тяжелой степени тяжести (табл. 2) у всех животных развивался шок и продолжительность жизни сокращалась до самого минимума (на 75,2%, $p < 0,05$). Такое реагирование животных на механическое повреждение указывало на резкое угнетение всех защитных и компенсаторных реакций организма, на его изначально (до моделирования травмы) нежизнеспособное состояние, вызванное длительным введением метилпреднизолона.

Таким образом, остеопороз отягощал все типы посттравматической реакции новыми механизмами и ухудшал прогноз жизни травмированных животных.

Учитывая данные о продолжительности жизни крыс, полученные выше, для изучения изменений биохимических и иммунологических показателей выбраны 2 группы животных. В первой группе травму бедер моделировали у остеопоретических крыс, имевших остеопороз легкой степени ($n=30$). У этих крыс развивался один из трех типов ПТР. Через 4 часа после травмы крыс забивали декапитацией и осуществляли забор крови для исследований. Во второй группе крыс травму бедер моделировали у остеопоретических крыс, имевших остеопороз средней степени тяжести ($n=20$). У этих крыс развивались только шоковые типы ПТР. Как и в преды-

Таблица 3

Изменение биохимических и иммунологических показателей крови у остеопоротических крыс при разных типах течения посттравматической реакции ($M \pm m$)

Показатель, ед	Контроль (интактные животные n=20)	Значения показателей в зависимости от типа посттравматической реакции				
		шоковый	смертельный	шоковый не смертельный		нешоковый
		тяжесть остеопороза				
		легкая (n=10)	средней тяжести (n=10)	легкая (n=10)	средней тяжести (n=10)	легкая (n=10)
Ca ⁺⁺ , мкмоль/л	0,63±0,03	0,42±0,02*	0,40±0,02*	0,51±0,02*,****	0,38±0,02*,***	0,58±0,03*,****
КТ, пг/мл	24,11±3,1	83,73±6,9*	73,4±5,8*	63,9±4,8*,**	82,6±4,7*	59,4±4,7*,**
ПТГ, пг/мл	51,25±6,91	360,5±37,4*	268,5±21,4*	211,4±17,9*,**	180,5±14,9*,****	112,3±9,9*,****
ТТГ, мМО/л	0,129±0,022	0,53±0,03*	0,40±0,02*,**	0,44±0,02*,**	0,41±0,02*,**	0,36±0,03*,**
T ₄ , нмоль/л	39,67±6,8	105,1±9,3*	120,1±11,3*	98,6±8,9*,***	89,5±7,3*,***	55,2±4,7*,***
T ₃ , нмоль/л	2,45±0,19	1,95±0,01*	2,9±0,02**	2,1±0,03***	1,5±0,09*,***	2,0±0,16***
ИЛ-6, пг/мл	7,5±1,6	56,7±4,2*	73,8±2,2*,**	48,7±4,9*,***	58,7±4,4*,***	40,5±3,1*,****
ФНО-α, пг/мл	44,72±3,78	1595,4±128,3*	1849,0±138,3*,**	1260,1±73,8*,***	1632,3±120,4*	720,3±26,5*,***

Примечание. * — обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$); ** — обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой животных, имеющих остеопороз легкой степени ($p < 0,05$); *** — обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой животных, имеющих остеопороз средней степени тяжести ($p < 0,05$).

дущей серии опытов, через 4 часа после травмы крыс забивали декапитацией и осуществляли забор крови для исследований (табл. 3).

У крыс с остеопорозом и травмой по всем исследованным показателям имелись, по сравнению с контролем (интактными животными), существенные различия. Наиболее выраженными были изменения показателей у животных, которые до моделирования травмы имели остеопороз средней степени тяжести, а внутри этой (второй) группы — у крыс, имевших шоковый смертельный тип посттравматической реакции. Так, уровень ионизированного кальция у остеопоротических крыс (остеопороз средней степени) с шоковым смертельным типом посттравматической реакции снижался на 37% ($p < 0,05$). Концентрация КТ увеличивалась в 2,0 раза ($p < 0,05$), ПТГ — в 4,2 ($p < 0,05$), ТТГ — в 2,1 ($p < 0,05$), T₄ — в 2,0 ($p < 0,05$) раза. Уровень ИЛ-6 повышался в 8,8 раза ($p < 0,05$), ФНО-α — в 34 раза!

Наименьшими были изменения показателей у остеопоротических крыс (легкий остеопороз), у которых развивался нешоковый тип ПТР. Уровень кальция у этих крыс снижался на 8,0% ($p < 0,05$). Показатели КТ, ПТГ, ТТГ, T₄ повышались не более 1,8 раза по сравнению с интактными крысами. Между тем, уровень цитокинов был повышен в большее число раз. Так, ИЛ-6 был в 4,4 раза выше контрольных значений ($p < 0,05$), ФНО-α — в 15 раз ($p < 0,05$).

При одинаковых типах ПТР наиболее глубокие изменения биохимических и иммунологических показателей были в группах крыс с исходно тяжелым остеопорозом. Что касается конкретных механизмов поддержания кальциевого гомеостаза при тяжелой механической травме, отягощенной остеопорозом, то по сравнению с показателями травмы, не отягощенной остеопорозом, обнаруживались различия.

При нешоковом типе, отягощенном легким остеопорозом, нормокальциемия (а не гиперкальциемия!) поддерживалась благодаря более высокой продукции КТ ($p < 0,05$). Несмотря на большее увеличение concentra-

ции КТ в крови, уровень кальция при шоковых типах посттравматической реакции снижался сильнее. Это снижение было вызвано как повышением ПТГ, так и ТТГ, T₄, T₃. Особенно сильно ТТГ, T₄, T₃ увеличивались при шоковом смертельном типе. Это свидетельствовало о предельной активации гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и о нарушении принципа обратной регуляции секреции ТТГ периферическими гормонами щитовидной железы. Эти нарушения также могли быть вызваны нарушением рецепции периферическими тканями гормонов щитовидной железы (изменением порога чувствительности).

Уровень гиперцитокинемии у крыс с отягощенным течением ПТР также был выражен сильнее ($p < 0,05$). Концентрация ИЛ-6 отражала в этом процессе не только степень иммунологического дисбаланса, но и неспецифическую гипоталамическую активацию [7]. Уровень ФНО-α при всех типах ПТР также был выше, чем у травмированных крыс без отягощения остеопорозом ($p < 0,05$). Такие изменения уровня гиперцитокинемии, особенно взятые с учетом других гормональных факторов, свидетельствовали о крайней степени расстройств обмена при шоковых типах ПТР у остеопоротических крыс.

Таким образом, отягощение течения посттравматической реакции остеопорозом вызывалось механизмом недостаточной продукции КТ, соответствующими изменениями ПТГ, ТТГ, T₄, T₃ и показателями гиперцитокинемии.

Выводы

1. Изменение кальциевого обмена при стандартной тяжелой механической травме зависит от особенностей индивидуальной реактивности организма, модулирующей течение посттравматической реакции и укладывается в три типа: нешоковый, шоковый не смертельный, шоковый смертельный. При нешоковом типе регистрируется гиперкальциемия с повышением уровня кальция в 2,0 ра-

за по сравнению с уровнем контроля ($p<0,05$). Концентрация КТ увеличивается на 41% ($p<0,05$), ПТГ — в 2,1 раза ($p<0,05$), ТТГ — в 1,4 раза ($p<0,05$), T_4 — на 72% ($p<0,05$). Уровень T_3 не изменяется. При шоковом несмертельном типе посттравматической реакции наблюдается гипокальциемия со снижением уровня кальция на 31,8% ($p<0,05$) и увеличением концентрации КТ в 1,6 раза ($p<0,05$), ПТГ — в 3,7 раза ($p<0,05$), ТТГ — в 2,8 раза ($p<0,05$), T_4 — в 1,6 раза ($p<0,05$). Концентрация T_3 , наоборот, снижается на 22,1% ($p<0,05$). Промежуточное положение занимают отклонения биохимических показателей при шоковом несмертельном типе посттравматической реакции. Изменения кальциевого обмена при трех типах посттравматической реакции коррелируют с уровнем гиперцитокинемии.

2. Изменение кальциевого обмена при глюкокортикоидном остеопорозе зависит от его тяжести. При легком остеопорозе имеет место гиперкальциемия с повышением уровня кальция в 1,5 раза по сравнению с контролем ($p<0,05$). При остеопорозе средней степени тяжести имеет место нормокальциемия, при остеопорозе тяжелой степени — гипокальциемия со снижением уров-

ня кальция на 58% ($p<0,05$). Изменения концентрации КТ, ПТГ, ТТГ, T_4 и T_3 имеют компенсаторный характер, направленный на поддержание уровня ионизированного кальция в крови. С ростом тяжести остеопороза наблюдаются более глубокие изменения в концентрации КТ, ПТГ и цитокинов — ИЛ-6 и ФНО- α .

3. Остеопороз отягощает течение всех типов течения посттравматической реакции и уменьшает продолжительность жизни крыс. Нешоковый тип посттравматической реакции у травмированных животных развивается в 60% случаев только при легком по тяжести остеопорозе. Шоковый несмертельный тип развивается при остеопорозе легкой и средней степени тяжести в 27,6% случаев. Шоковый смертельный тип посттравматической реакции развивается у травмированных крыс при всех вариантах остеопороза: в 13,3% при легком, в 73,3% средней тяжести и в 100% при тяжелом остеопорозе. Отягощение течения посттравматической реакции остеопорозом вызывается механизмом недостаточной продукции КТ, соответствующими изменениями ПТГ, ТТГ, T_4 , T_3 и показателями гиперцитокинемии.

Литература

1. Ельский В. Н., Климовицкий В. Г., Золотухин С. Е. и соавт. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни. Донецк: Лебедь; 2003.
2. Цибуляк Г. Н. Лечение тяжелых повреждений. СПб.: Гиппократ; 2005.
3. Золотухин С. Е. Травматическая болезнь у шахтеров глубоких угольных шахт. Клинич. хирургия 1998; 10: 33–36.
4. Беневоленская Л. И. Проблема остеопороза в современной медицине. Научно-практ. ревматология 2005; 1: 4–7.
5. Казимирко В. К., Малышев В. И. Остеопороз как биологическая проблема. Здоров'я України 2005; 21 (130): 27–29.
6. Буфистова А. В., Золотухин С. Е., Коробов В. П. и соавт. Прогнозирование тяжести течения глюкокортикоидного остеопороза (экспериментальное исследование). Загальна патологічна фізіологія 2006; 1 (2): 60–64.
7. Hirano T., Akira S., Taga T. et al. Biological and clinical aspects of interleukin-6. Immunol. Today 1990; 11 (12): 443–449.

Поступила 10.02.09

Euroanesthesia 2009

6–9 июня 2009, Милан, Италия
<http://euroanesthesia.org>

XXVIII Annual ESRA Congress – European Society of Regional Anaesthesia & Pain Therapy

September, 9–12, Salzburg, Austria
www2.kenes.com/esra2009/Pages/Home.aspx
esro2009@kenes.com

6th Congress of the European Federation of IASP Chapters – EFIC 2009

September 9–12, Lisbon, Portugal
EFIC2009@kenes.com

Annual Congress 2009

September, 23–25, Liverpool, UK
www.aagbi.org/events/congress.htm

September, 23–25, Riga, Latvia

VI Baltic Congress & Exhibition –
 Transfusion Practice & Transfusion Alternatives.
 From Blood Bank to Perioperative Period
www.rigatransfusion.com

20th Meeting – ESCTAIC

Computing and Technology in Anesthesia and Intensive Care
 September, 23–26, Berlin & Potsdam, Germany
www.esctaic.org
secretary@esctaic.org

51st Congress of the SFAR

September, 23–26, Paris, France
<http://www.sfar2009.com>
info@sfar2009.com

4th London Regional Anaesthesia Workshop

September, 24–25, London, UK
<http://www.tsora.co.uk>

AAGBI Regional Core Topics Programme 2009

October, 2, Wessex, UK
www.aagbi.org/events/act.htm
info@aagbi.org

22nd ESICM Annual Congress

October, 11–14, Austria, Vienna
www.esicm.org
Vienna2009@esicm.org